

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 2 (12)
2007**

Редакционная коллегия

Главный редактор — А.Н. Лызиков (Гомель)
Зам. главного редактора — А.Л. Калинин (Гомель)
Зам. главного редактора — Т.М. Шаршакова (Гомель)

В. В. Аничкин (Гомель)	В. Я. Латышева (Гомель)
М. Е. Абраменко (Гомель)	Х. Х. Лавинский (Минск)
Е. И. Барановская (Гомель)	С. Б. Мельнов (Минск)
В. Н. Беляковский (Гомель)	И. А. Новикова (Гомель)
Н. А. Васильков (Гомель)	А. Д. Наумов (Витебск)
О. А. Голубев (Гомель)	Ю. П. Островский (Минск)
А. И. Грицук (Гомель)	Э. С. Питкевич (Гомель)
З. А. Дундаров (Гомель)	В. В. Потенко (Гомель)
М. М. Дятлов (Гомель)	И. М. Савченко (Гомель)
С. В. Жаворонок (Минск)	А. Н. Стожаров (Минск)
И. А. Карпов (Минск)	Е. А. Уланова (Гомель)
А. А. Ключарева (Минск)	С. В. Федорович (Минск)
Ю. В. Крылов (Витебск)	Г. Я. Хулуп (Минск)

Редакционный совет:

А. Амброзайтис (Вильнюс), А.Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А.Е. Доросевич (Смоленск), М.П. Захарченко (Санкт-Петербург), С.С. Козлов (Санкт-Петербург), Э.К. Капитонова (Гомель), А.И. Ковалев (Москва), Н. Комозо (Флоренция), Е.Ф. Конопля (Гомель), Я.Э. Кенигсберг (Минск), Г.И. Лазюк (Минск), Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург), М.И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В.В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д.К. Новиков (Витебск), П.И. Огарков (Санкт-Петербург), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), В.Б. Смычек (Минск), Р.И. Сепиашвили (Москва), Г.И. Сидоренко (Минск), В.П. Трошин (Брянск), В.В. Чумак (Киев), В.Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

Секретариат: Н. И. Фенно, С. М. Поладьева

Редакторы: Т. А. Соколова, С. Н. Козлович, Т. Ф. Рулинская

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

Журнал «Проблемы здоровья и экологии» зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь. Регистрационный номер 2351.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки. Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101.

Адрес редакции: 246000, г. Гомель, ул. Ланге 5, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Тел. 8(0232)74-21-78, Факс: 74-98-31, E-mail: naukaggmu@tut.by

© Издательство Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» ЛИ № 02330/0133072 от 30.04.2004

Подписной индекс: 00550 — для индивидуальных подписчиков; 005502 — для организаций.

Подписано в печать 23.07.2007. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,9. Тираж 150 экз. Заказ 218.

Отпечатано на ризографе в издательско-полиграфическом отделе
Учреждения образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

СО Д Е Р Ж А Н И Е

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. А. Литвин, О. Г. Жариков, Г. А. Сенчук, Л. А. Мауда Шади Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза	7
И. М. Савченко, Е. И. Топольцева Причины и механизмы развития аритмий при тяжелой хирургической патологии (обзор литературы)	14
Н. М. Тризна, В. И. Санников, И. А. Адамчик, В. Н. Ядченко Хирургическое лечение больных с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области (по материалам Гомельской областной клинической больницы)	19
А. А. Татур, С. И. Леонович, В. В. Чайковский А. А. Гончаров, В. Л. Чекан, В. А. Стахивич Применение Т-образных силиконовых стентов в хирургическом лечении рубцовых стенозов трахеи	24
О. Л. Палковский Роль оксида азота и активных форм кислорода в метаболизме лекарственных средств при инфекционно-воспалительных процессах	29
А. Г. Скуратов Влияние местной озонотерапии на течение раневого процесса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей	35
Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев Современные аспекты гепатопротективной терапии	42
В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, С. В. Жаворонок, Аль Ханса Аль-Шаби, А. В. Воропаева, Л. Г. Барри, Н. М. Голубых Клиническая апробация иммуноферментной тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С	51
В. Я. Латышева, А. С. Аль-Хулайди Мохамед Прогнозирование постинсультной деменции у больных группы риска	56
С. Н. Нимер, О. А. Голубев, Э. В. Туманов Отек — основная реакция сосудистого компонента коммуникационных систем головного мозга при черепно-мозговой травме	60
Н. В. Галиновская, Л. А. Лемешков, Н. Н. Усова, О. А. Котова, О. В. Шапорова Соотношение показателей нейропсихологического и вегетативного статуса у больных с дисциркуляторной энцефалопатией	65
А. В. Сикорский Гемодинамические расстройства у детей с первичной артериальной гипотензией	71
И. А. Чешик, С. Б. Мельнов Характеристика основных антропометрических показателей мальчиков 7–17 лет	79
А. Н. Кондрачук, И. С. Стельмаченок, Е. В. Воропаев, В. И. Николаев Сравнительный анализ методов выделения гемопоэтических стволовых клеток (CD34+)	85

Л. С. Ковальчук Биологические и биохимические основы озонотерапии.....	93
Н. Б. Шевко Анализ динамики основных биоимпедансных показателей состава тела спортсменов	101
А. К. Гриб, В. А. Басинский Оценка прогностической роли уровня экспрессии гладкомышечного актина в раке предстательной железы	106
В. И. Николаев, О. А. Голубев Патоморфологическая характеристика экспериментального остеоартроза	110
Е. И. Лобан Плацентарная недостаточность: перспективы применения препаратов, улучшающих биоэнергетику клетки	114
А. А. Жукова Сравнительный анализ гемолитического действия этиленгликоля на эритроциты человека и крысы	119

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

О. Ф. Семененко, О. А. Голубев Заболеваемость и смертность от рака легкого среди мужчин-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в отдельных регионах Республики Беларусь	124
--	-----

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

С. Н. Мельник, А. Д. Наумов, Л. Г. Барри Влияние стрессорного и радиационного воздействий на биохимические показатели сыворотки крови крыс	132
Н. Г. Мальцева Влияние инкорпорированного ^{137}Cs на структурные компоненты миокарда	137

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В. И. Ключенович, Т. С.Трешкова Проблемный анализ гигиенических аспектов состояния очистки и обеззараживания сточных вод в Республике Беларусь	141
В. М. Лобанков, М. Н. Камбалов, С. В. Иванов Перфоративные язвы: к вопросу о цикличности	146

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

A. A. Litvin, O. G. Jarikov, G. A. Senchuk, L. A. Mauda Shadi Opportunities of prognosis of infected pancreatic necrosis	7
I. M. Savchenko, E. I. Topoltseva Reasons and mechanisms of the development arrhythmias in surgical critically ill patient (literature review).....	14
N. M. Trizna, V. I. Sannikov, I. A. Adamchik, V. N. Yadchenko Surgical treatment of patients with cleft lip and palate by data Gomel regional clinical hospital	19
A. A. Tatur, S. I. Leonovich, V. V. Tchaykovsky, A. A. Goncharov, V. L. Tchecan, V. A. Stakhievich Use of silicone T-tube in the surgical treatment of cicatrical tracheal stenosis.....	24
O. L. Palkovsky Role of the oxides of the nitrogen and active forms of the oxygen in metabolism of the medicinal facilities under infectious-inflammatory process	29
A. G. Skuratov Influence local ozonotherapy on current of the wound process at patients pyoinflammatory diseases of soft tissues	35
A. I. Romanova, E. L. Krasavtsev The modern aspects of hepatoprotector therapy in leaver diseases	42
V. M. Mitsura, E. V. Voropaev, S. V. Zhavoronok, Al-Khansa Al-Shabi, A. V. Voropaeva, L. G. Barri, N. M. Golubych The clinical approbation of enzyme linked immunosorbent assay kit for confirmation of antibodies to hepatitis C virus detection.....	51
V. Ya. Latysheva, A. S. Al Khulaidi Mohamed Prediction postinsult dementia in patients risk groups.....	56
S. N. Nimer, O. A. Golubev, E. V. Tumanov Oedema — basic reaction of the vascular component of communication systems of the brain at to craniocereberal trauma.....	60
N. V. Halynouskaja, L. A. Lemeshkov, N. N. Usava, O. A. Kotava, O. V. Shaparava Ratio of the psychovegetative status at patients with chronic cerebrovascular insufficiency	65
A. V. Sikorski Hemodynamic disorders in children with primary arterial hypotensia	71
I. A. Cheshik, S. B. Melnov Typical anthropometric measurements of boys at the age of 7 to 17.....	79
A. N. Kondrachuk, I. S. Stelmachenok, E. V. Voropaev, V. I. Nikolaev The comparative analysis of the hematopoietic stem cellst (CD34+) extraction methods	85
L. S. Kovalchuk Biological and biochemical grounds of ozone therapy	93

N. B. Shevko Analysis of the dynamics of the main bioimpedance parameters of sportsmen body composition	101
A. K. Grib, V. A. Basinskii Assessment of prognostic value of smooth muscle actin expressions in prostate cancer.....	106
V. I. Nikolaev, O. A. Golubev Pathomorphological characteristic experimental osteoartrozis.....	110
E. I. Loban Placental insufficiency: prospects of application preparations improving bioenergetics of the cell.....	114
A. A. Gykova Comparative analysis of the hemolytic action of ethylene glycole on the human and rat erythrocytes medical aspects of Chernobyl catastrophe	119

MEDICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

O. F. Semenenko, O. A. Golubev Disease and death rate from the cancer of lung among men-liquidators of failure on the Chernobyl atomic power station, living in separate regions of Republic Byelorussia	124
--	-----

MEDICAL-BIOLOGICAL ASPECTS IONIZING RADIATION

S. N. Melnik, A. D. Naumov, L. G. Barri The influence of stress and radiation factors on biochemical parameters of rats' blood serum.....	132
N. G. Maltseva The influence of incorporated ^{137}Cs on structural components of the myocardium.....	137

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE

V. I. Kluchenovich, T. S. Treshkova The problem analysis of hygienic aspects of a condition of wastewater treatment and disinfection in the Republic of Belarus	141
V. M. Lobankov, M. N. Kambalov, S. V. Ivanov Perforated peptic ulcers: to raise the problem.....	146

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.37-002-06

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО
ПАНКРЕОНЕКРОЗА****А. А. Литвин, О. Г. Жариков, Г. А. Сенчук, Л. А. Мауда Шади****Гомельская областная клиническая больница
Гомельский государственный медицинский университет**

В статье производится сравнительный анализ существующих способов прогнозирования осложненного течения острого панкреатита, описывается современный способ прогнозирования с использованием «искусственных нейронных сетей». По результатам исследования, точность результатов при нейросетевом моделировании составляет 90%, специфичность — 96%.

Метод позволяет добиться более высокой степени точности прогноза, оптимизировать раннюю диагностику инфицированного панкреонекроза, выбрать адекватную лечебно-диагностическую тактику.

Ключевые слова: прогнозирование, острый панкреатит, искусственные нейронные сети.

OPPORTUNITIES OF PROGNOSIS OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS**A. A. Litvin, O. G. Jarikov, G. A. Senchuk, L. A. Mauda Shadi****Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel State Medical University**

The comparative analysis of existing ways of prognosis of the complicated development of the acute pancreatitis is made, the modern way of prognosis with use of artificial neural networks (ANN) is described in this article. By results of research, accuracy of results at artificial neural modeling makes 90%, specificity — 96%.

Method allows improving degree of accuracy of the prognosis. ANN optimizes early diagnostics infected pancreatic necrosis and help to choose adequate medical tactics.

Key words: prognosis, acute pancreatitis, artificial neural networks, ANNs.

Введение

В последние годы по общемировой статистике отмечается неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП), которая составляет от 200 до 800 пациентов на 1 млн. населения в год [10]. На острый деструктивный панкреатит приходится 10–25% от всех случаев этого заболевания. Обладая сложной и труднообъяснимой патофизиологией, непредсказуемым течением и исходом, острый панкреатит является краеугольным камнем преткновения хирургов всего мира. На этом фоне крайне высокой остается летальность (от 15–20% при «стерильных» формах и до 80% при развитии гнойных осложнений) [7]. Одним

из возможных путей снижения летальности при панкреонекрозе являются его ранняя диагностика, прогнозирование тяжести течения и развития осложнений, поскольку только своевременное и адекватное лечение способно привести к ограничению патологического процесса в поджелудочной железе и благоприятному исходу заболевания [3].

Для идентификации больных с высоким риском осложненного течения ОП наибольшее признание в мировом сообществе получили 3 экспертных системы: Ranson, Glasgow (Imrie) и APACHE II. При анкетировании хирургических стационаров России получены следующие данные [5]: только 29% опрошенных хирургов используют систему APACHE II,

критерии Ranson и Glasgow применяют лишь 27 и 5% респондентов соответственно. Основными причинами недостаточно частого использования этих систем является их невысокая точность и трудоемкость.

По данным ряда исследований, добиться более высокой степени точности прогноза позволяют «искусственные нейронные сети» (ИНС) (англ. — «Artificial Neural Networks») [2]. Этот метод представляет собой нелинейную систему, позволяющую гораздо лучше классифицировать данные, чем обычно используемые линейные методы. В приложении к медицинской диагностике ИНС дают возможность значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности.

Цель исследования: построение системы прогнозирования инфицированного панкреонекроза на основе ИНС, проведение сравнительного анализа чувствительности и специфичности существующих систем прогнозирования осложненного течения ОП.

Материалы и методы исследования

В основу данной работы положены результаты обследования и лечения 1610 больных острым панкреатитом, которые находились на лечении в хирургических отделениях Гомельской областной клинической больницы с 1996 по 2005 год. В работе мы использовали международную классификацию острого панкреатита, принятую в 1992 г. в Атланте (США) [4] и клинкоморфологическую классификацию (IX Всероссийский съезд хирургов, 2000 г.) [5].

В соответствии с данными классификациями отечная (легкая) форма острого панкреатита нами установлена у 1319 (81,9%), панкреонекроз (тяжелый острый панкреа-

тит) — у 291 (18,1%) больных. Мужчин было 1127 (70,0%), женщин — 483 (30,0%). В группе больных панкреонекрозом мужчины составляли 222 (76,3%), женщины — 69 (23,7%). Большинство больных (около 80%) были в возрасте 40–60 лет и старше.

Больные с тяжелым острым панкреатитом были разделены на 2 группы: 1 группа — 131 больной панкреонекрозом, находившийся на лечении с 1996 по 2000 гг. (контрольная группа); 2 группа — 160 (19,8%) больных находились на лечении с 2001 по 2005 гг. (основная группа). Такое разделение по группам больных было обосновано тем, что во втором периоде при ведении больных с тяжелым острым панкреатитом была использована оптимизированная лечебно-диагностическая тактика с использованием разработанной системы прогнозирования инфицированного панкреонекроза.

ИНС — это структура для обработки когнитивной информации, основанная на моделировании функций мозга [2]. Основу каждой ИНС составляют относительно простые, в большинстве случаев однотипные элементы (ячейки), имитирующие работу нейронов мозга (рисунок 1). Каждый нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Искусственный нейрон обладает группой синапсов — однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других нейронов, а также имеет аксон — выходную связь данного нейрона, с которой сигнал (возбуждения или торможения) поступает на синапсы следующих нейронов (рисунок 2) [2].

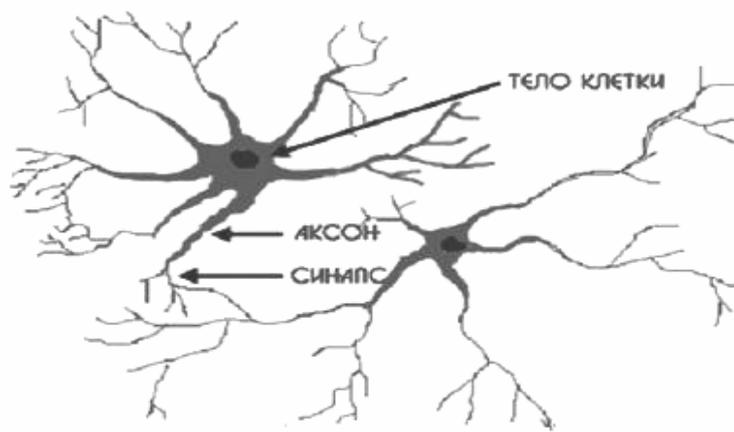


Рисунок 1 — Биологический нейрон

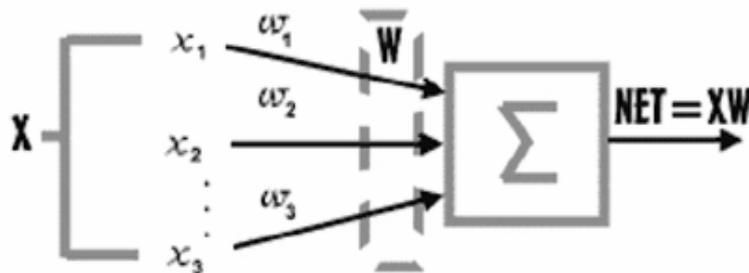


Рисунок 2 — Искусственный нейрон

Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Теоретически число слоев и число нейронов в каждом слое может быть произвольным, однако фактически оно ограничено ресурсами компьютера, чем сложнее ИНС, тем масштабнее задачи, подвластные ей. Прочность синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на новых данных (режим исполнения) [2].

Наиболее важным отличием метода ИНС от всех остальных методов прогнозирования является возможность конструирования экспертных систем самим врачом-специалистом, который может передать нейронной сети свой индивидуальный опыт, опыт своих коллег, или обучать сеть на реальных данных, полученных путем наблюдений. Нейронные сети оказываются способными принимать решения, основываясь на выявляемых ими скрытых закономерностях в многомерных данных. Положительное отличительное свойство ИНС состоит в том, что они не программируются, т. е. не используют никаких правил вывода для постановки диагноза, а обучаются делать это на примерах. По данным литературы, ИНС могут демонстрировать удивительные свойства, присущие мозгу человека, в том числе отыскивать закономерности в запутанных данных [2]. Нейронные сети нашли применение во многих областях техники, где они используются для решения многочисленных прикладных задач: космонавтике, ав-

томобилестроении, банковском деле, страховании, военном деле, робототехнике, при передаче данных и др. [1, 2]. В медицине примеры применения нейронных сетей нельзя назвать единичными [6, 9].

У всех пациентов также производилась оценка тяжести течения ОП по балльным системам Ranson, Glasgow и APACHE II. Для сравнения чувствительности и специфичности вышеперечисленных систем определения тяжести течения ОП использован математический метод ROC-анализа (Receiver-Operator characteristic Curve) [8].

Результаты и обсуждение

Разработанная нами нейросетевая модель многофункциональна и состоит из трех функциональных блоков, каждый из которых решает свой круг задач. На первом этапе была создана ИНС для прогнозирования вероятности развития инфицированного панкреонекроза на основании данных, полученных при поступлении больного в стационар. Второй этап состоял в проведении нейросетевого динамического мониторинга за пациентом в стационаре. Третий функциональный блок разрабатывался с целью помощи в выборе оптимальной хирургической тактики у больных с диагностированными гнойно-септическими осложнениями панкреонекроза.

Для сравнительного анализа прогнозистических систем использован лишь первый блок нашей модели, учитывающий данные, полученные при госпитализации и в течение первых 48 часов пребывания в стационаре, т. к. системы Ranson, Glasgow и APACHE II эффективны только в течение этого периода времени.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни 131 боль-

ного тяжелым острым панкреатитом с созданием компьютерной базы данных. Анализировались 85 параметров с данными о жалобах больного, анамнезе жизни и заболевания, результаты объективного обследования, лабораторных, инструментальных методов исследования, проводившегося лечения. Иными словами, этот раздел отражал исходный статус больного на момент его поступления в стационар и в процессе динамического наблюдения, лечения в течение 24 часов от времени госпитализации.

Оптимальной конфигурацией нейронной сети было определено архитектурное построение с 12 входными параметрами и 1 выходным показателем (инфицированный панкреонекроз) с 6 промежуточными нейронами в среднем слое (рисунок 3). С помощью «генетического алгоритма отбора

данных» программы «STATISTICA Neural Networks» определены 12 наиболее информативных показателей для прогнозирования инфицированного панкреонекроза (рисунок 4). В состав 12 входных параметров (нейронов ИНС) вошли: 1) тип госпитализации в стационар — перевод из другой больницы города и области или госпитализация «по скорой помощи»; 2) возраст больного; 3) индекс массы тела; 4) температура тела; 5) частота сердечных сокращений; 6) частота дыхательных движений; 7) количество лейкоцитов крови; 8) внутрибрюшное давление; 9) острые жидкостные скопления и/или свободная жидкость в брюшной полости; 10) мочевины крови; 11) глюкоза крови; 12) отсутствие положительной динамики в течение 24 часов комплексной интенсивной терапии.

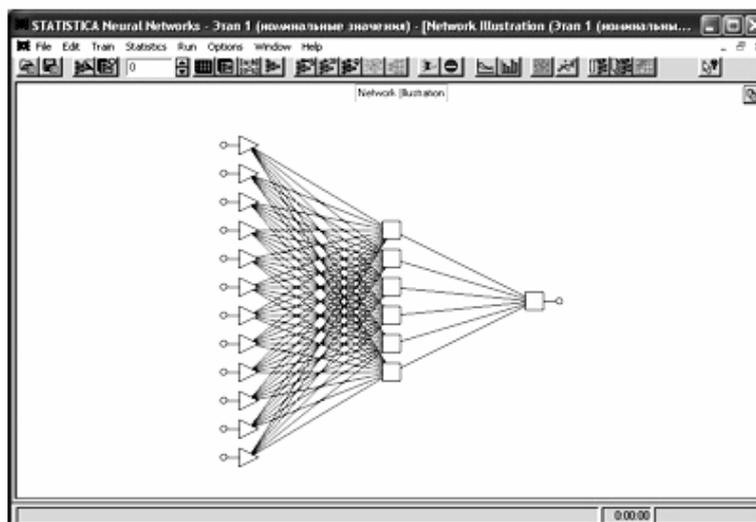


Рисунок 3 — Оптимальная конфигурация нейронной сети

The screenshot shows a table of 12 input variables and their values for 12 different cases. An 'Input Feature Selection' dialog box is open, showing the 'Genetic Algorithm' method and various parameters like 'Sampling', 'Population', 'Mutation', and 'Crossover'.

Case	инфицир_п	тип_госп	возраст	ИМТ	ТЕМП_ТЕ	ЧСС	ДЫХАНИЕ	ЛЕЙКОЦИТ	ВЗДУТ_ЖИ
75	ИНФЕКТ	1	1	0	0	0	0	0	0
76	СТЕРИЛ	0	0	0	0	1	0	0	0
77	ИНФЕКТ	1	1	1	0	1	0	0	1
78	ИНФЕКТ	1	1	0	0	0	0	0	1
79	ИНФЕКТ	1	1	0	1	1	1	0	1
80	ИНФЕКТ	0	1	1	0	0	0	0	1
81	ИНФЕКТ	0	1	0	0	0	0	0	0
82	ИНФЕКТ	1	1	0	0	1	0	0	1
83	ИНФЕКТ	1	1	1	0	1	1	1	1
84	СТЕРИЛ	0	0	1	0	1	0	0	0
85									0
86									0
87									1
88									1
89									0
90									1
91									1
92									0
93									1
94									0

Рисунок 4 — Анализ входных параметров с помощью «генетического алгоритма отбора данных»

Показатель на выходе ИНС (искомые данные) устанавливался в виде номинальных значений: «инфицированный панкреонекроз», «стерильный панкреонекроз».

Для обучения нейронной сети использовался алгоритм в виде «многослойного персептрона» методом «обратного распространения» (back propagation), как наиболее соответствующего поставленным перед сетью задачам. Алгоритм обратного распространения последовательно обучает сеть на данных из обучающего множества. На каждой итерации (эпохе) все наблюдения из обучающего множества по очереди подаются на вход сети. Сеть обрабатывает их и выдает выходные значения. Эти выходные значения срав-

ниваются с целевыми выходными значениями, которые также содержатся в наборе исходных данных, и ошибка, то есть разность между желаемым и реальным выходом используется для корректировки весов сети так, чтобы уменьшить эту ошибку. Алгоритм должен находить компромисс между различными наблюдениями и менять веса таким образом, чтобы уменьшить суммарную ошибку на всем обучающем множестве.

При прогоне всего набора данных выявлено, что фактические выходы сети и целевые выходные значения не различаются, ошибки между ними отсутствуют и суммарная ошибка по каждому наблюдению минимальна — 0,00311 (рисунок 5).

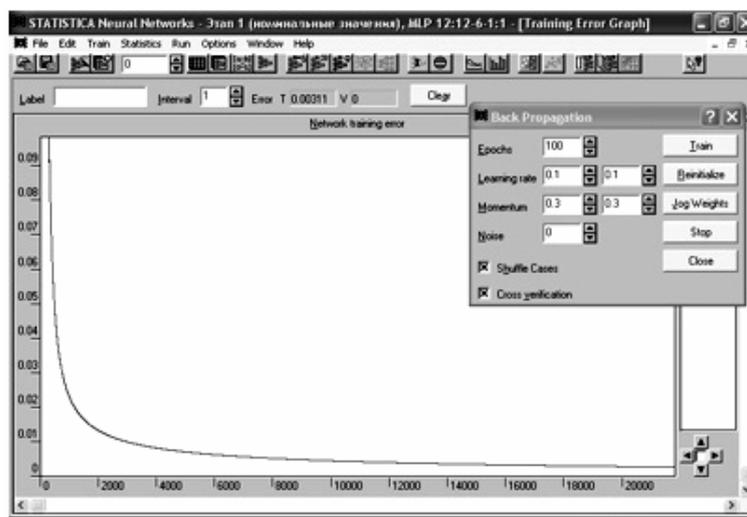


Рисунок 5 — Результаты обучения искусственной нейронной сети

После сохранения лучшего варианта обученной сети проводилась оценка качества ее работы путем сравнения с известными конечными результатами обследования и лечения больных панкреонекрозом. Для тестирования «обученных» нейронных сетей использовались 100 клинических примеров обследованных и пролеченных больных с известными исходами заболевания, поступивших в клинические отделения Гомельской областной клинической больницы в 2000 и 2002 году. Эти примеры не входили в обучающую выборку. При тестировании ИНС 1 этапа нейросетевого моделирования получена точность результатов — 90%, специфичность — 96%.

Таким образом, благодаря разработке ИНС 1 этапа нейросетевого моделирования мы получили возможность уже на ранних сроках заболевания острым панкреатитом

определить группу больных, угрожаемых по развитию инфицированного панкреонекроза. Данная система использовалась нами в прогнозировании инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита в основной группе больных (160 пациентов), начиная с 2001 года. Больным с высокой вероятностью развития инфицированного панкреонекроза проводилась целенаправленная профилактика инфекционных осложнений и функциональный динамический мониторинг с целью своевременной диагностики инфицированного панкреонекроза.

На 2 этапе нейросетевого моделирования мы пользовались данными мониторинга состояния больных и использовали возможности ИНС для определения показаний к применению прокальцитонинового теста и инвазивного метода — тонкоигольной аспирационной биопсии ткани поджелудочной

железы и/или некротизированной парапанкреатической клетчатки.

На 2 этапе ИНС «обучалась» на результатах обследования и лечения 200 больных из контрольной и основной групп больных. В изучаемую группу вошли больные с тяжелым острым панкреатитом, которым проводилось комплексное лечение панкреонекроза, динамическое наблюдение с целью своевременной диагностики инфекционных осложнений. В исследуемую группу не вошли больные, умершие от фульминантного острого панкреатита, больные с послеоперационным и посттравматическим панкреатитом и оперированные пациенты в связи с возникшими экстренными показаниями к операции (кровотечение, кишечные свищи, перитонит и др.) в ранние сроки после перевода из других стационаров города и области.

С помощью ИНС были отобраны 12 входных параметров, а также определен 1 выходной показатель, определяющий рекомендуемую тактику по проведению диагностических и лечебных процедур. Входные параметры: 1) число дней от начала заболевания; 2) число дней, проведенных больным на лечении в ОАРИТ; 3) проведение адекватной антибактериальной профилактики после установления диагноза тяжелого острого панкреатита; 4) выполнение миниинвазивных профилактических операций (пункционно-дренирующие методы под УЗ-контролем, лечебная лапароскопия); 5) зарегистрированное при динамическом наблюдении за больным ухудшение общего состояния (рост количества баллов по шкале АРАСНЕ II); 6) температура тела больного; 7) частота сердечных сокращений; 8) частота дыхательных движений; 9) количество лейкоцитов крови; 10) лейкоцитарный индекс интоксикации; 11) мочевины крови; 12) общий белок крови.

Показатель на выходе ИНС — «инфицированный панкреонекроз».

Для тестирования «обученной» нейронной сети 2 этапа использовались 50 клинических примеров обследованных и пролеченных больных с известными исходами заболевания, поступивших в больницу в 2002 и 2003 годах. Эти примеры не входили в обучающую выборку. При тестировании ИНС 2 этапа нейросетевого модели-

рования получена точность результатов — 88%, специфичность — 92%.

На третьем этапе ИНС «обучена» на результатах обследования и лечения 60 больных из основной группы. В изучаемую группу вошли пациенты, которым в результате комплексного обследования и лечения были поставлены показания для оперативного лечения и выполнены различные по объему хирургические вмешательства. При этом использовались данные 2 этапа нейросетевого моделирования, подтвержденные результатами прокальцитонинового теста и тонкоигольной аспирационной биопсии.

Целью 3 этапа обработки данных с помощью ИНС явилось определение оптимальной хирургической тактики лечения больных с инфицированным панкреонекрозом, панкреатическим абсцессом, инфицированной кистой или подозрением на инфекционные осложнения панкреонекроза.

Были отобраны 12 входных параметров и определен 1 выходной показатель, определяющий рекомендуемую тактику лечения. В состав 12 входных параметров вошли: 1) результаты прокальцитонинового теста; 2) результаты тонкоигольной аспирационной биопсии: выявление в пунктате при бактериоскопии бактерий (грибов) и/или большого числа нейтрофилов или отсутствие убедительных данных об инфицировании парапанкреатической ткани; 3) возраст больного; 4) индекс массы тела; 5) температура тела больного; 6) частота сердечных сокращений; 7) частота дыхательных движений; 8) количество лейкоцитов крови; 9) лейкоцитарный индекс интоксикации; 10) АРАСНЕ II (на момент исследования): > 20 баллов или < 20 баллов; 11) Ranson (при поступлении больного в стационар): > 4 балла или < 4; 12) результаты УЗИ (КТ): наличие объемных жидкостных образований или распространенное поражение поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки без тенденции к отграничению.

Показатель на выходе ИНС (искомые данные) — рекомендуемая хирургическая тактика лечения: 1) «лапаротомия и/или люмботомия, некрсеквестрэктомия, бурсостомия с этапными некрсеквестрэктомиями» или 2) «миниинвазивный метод лечения» (пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-контролем или использование на-

бора инструментов для операций из минидоступа, эндоскопических методов).

Для тестирования нейронной сети использовались 50 клинических примеров пролеченных больных с известными исходами заболевания, поступивших в клинические отделения Гомельской областной клинической больницы в 2003 и 2004 году. При

тестировании ИНС 3 этапа нейросетевого моделирования получена точность результатов — 82%, специфичность — 92%.

При проведении клинических испытаний систем Ranson, Glasgow (Imrie), АРАСНЕ II, ИНС первого этапа получены следующие показатели чувствительности и специфичности (таблица 1).

Таблица 1 — Чувствительность и специфичность прогностических систем

Параметр	Ranson	Glasgow	АРАСНЕ II	ИНС
Чувствительность	75%	61%	75%	90%
Специфичность	68%	89%	92%	96%

На основании полученных данных проведен ROC-анализ и построены характери-

стические кривые для каждого из методов (рисунок 6).

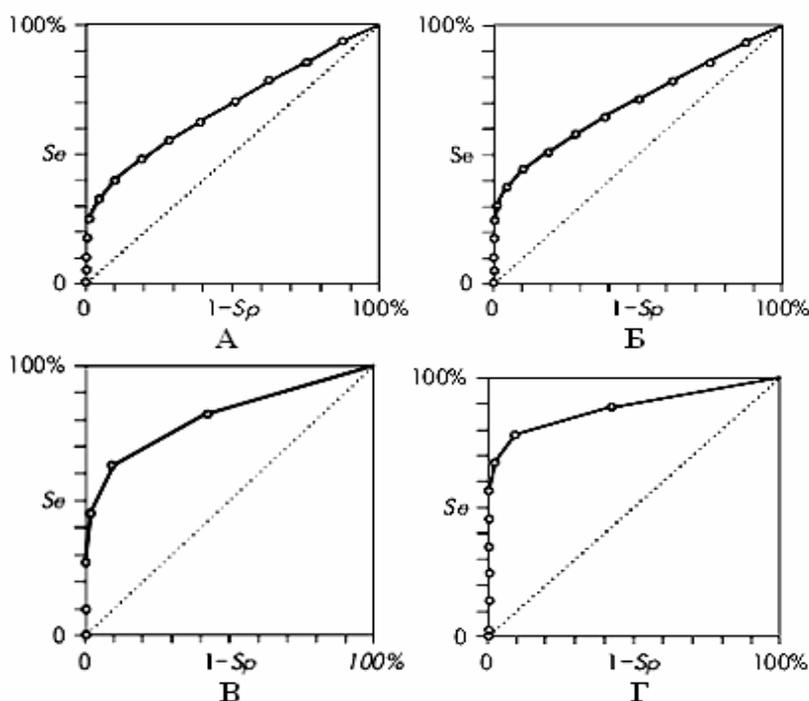


Рисунок 6 — Характеристические кривые ROC-анализа

А — системы Ranson (AUC=0,703), Б — Glasgow (AUC=0,724), В — АРАСНЕ II (AUC=0,801), Г — ИНС (AUC=0,891)

Таким образом, наибольшая площадь под кривой (Area Under Curve — AUC) и, соответственно, наибольшие прогностические возможности принадлежат нейросетевой прогностической модели (AUC = 0,891).

Выводы

Существующие в настоящее время методы объективизации тяжести острого пан-

креатита и прогнозирования осложненного течения не отвечают современным требованиям практической медицины. Разработанная нами система нейросетевой оценки вероятности осложненного течения острого панкреатита продемонстрировала хорошие прогностические возможности благодаря набору информативных и общедоступных кли-

нико-лабораторных критериев, также отобранных с помощью ИНС. Система прогнозирования с использованием «искусственных нейронных сетей» позволяет более точно предсказать развитие гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита, что в свою очередь облегчает выбор адекватной лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Боровиков, В. П. STATISTICA — статистический анализ и обработка данных в среде WINDOWS / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М. : ФИЛИНЪ, 1998. — 608 с.
2. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: Пер. с англ. — М. : Горячая линия — Телеком, 2001. — 182 с.
3. Нестеренко, Ю. А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю. А. Нестеренко, В. В. Лаптев, С. В. Михайлулов. — М. : Бином-Пресс, 2004. — 304 с.
4. Абдоминальный сепсис у хирургических больных / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. — 2000. — № 6. — С. 11–18.
5. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (Проект составлен по материалам IX Всероссийского съезда хирургов, состоявшегося 20–22 сентября 2000 г. в г. Волгограде) / В. С. Савельев [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2000. — Т. 2, № 6.
6. An artificial neural network as a model for prediction of survival in trauma patients: validation for a regional trauma area / S. M. DiRusso [et al] // *J. Trauma*. — 2000. — Vol. 49, № 2. — P. 212–223.
7. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival / P. Gotzinger [et al] // *Surg. Infect (Larchmt)*. — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 205–211.
8. Hanley, J. A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / J. A. Hanley, B. J. McNeil // *Radiology*. — 1989. — Vol. 143, № 1. — P. 29–36.
9. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room / F. Jaimes [et al] // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9, № 2. — P. 150–156.
10. Jonson, C. H. Pancreatic Diseases / C. H. Jonson, C. W. Imrie // Springer. — 1999. — 253 p.

Поступила 17.05.2007

УДК: 616.12-008.313:616-089

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АРИТМИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (обзор литературы)

И. М. Савченко, Е. И. Топольцева

Гомельский государственный медицинский университет

Нарушения ритма — частое осложнение у больных при тяжелой хирургической патологии, ассоциирующееся с высоким уровнем смертности, увеличением сроков госпитализации и повышением стоимости лечения. Причины и механизмы развития аритмий на фоне хирургической патологии не достаточно изучены и порой противоречивы. Знание этиологии и патогенеза развития аритмий у данной категории больных позволит уменьшить риск развития аритмий, а также повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: аритмия, хирургическая патология, механизм развития аритмии.

REASONS AND MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT ARRHYTHMIAS IN SURGICAL CRITICALLY ILL PATIENT. (literature review)

I. M. Savchenko, E. I. Topoltseva

Gomel State Medical University

The rhythm disturbances is the most frequently complication after general surgery and is associated with significant morbidity, longer hospital stay, and higher costs. The studies about reason

and mechanism of the development arrhythmias on background of surgical pathology is not enough, and, sometimes, inconsistent. The knowledge of arrhythmogenesis beside given categories patient will reduce risk of the development arrhythmias, and raise efficiency of the treatment.

Key words: arrhythmia, surgical pathology, mechanism of the development arrhythmias.

Нарушения ритма — наиболее часто встречающаяся патология, осложняющая течение основного заболевания в хирургической практике. Как частный случай, не потерял своей актуальности холецистокардиальный синдром. Проявления этого синдрома могут быть разнообразны: развитие кардиалгии с типичной клинической картиной стенокардии или острого коронарного синдрома, а также безболевая форма с нарушениями ритма на фоне приступа интенсивной желчной колики при ЖКБ.

Развитие аритмий у больных при тяжелой хирургической патологии повышает уровень смертности, по данным различных исследований, от 20,4 до 37,5%, увеличивает продолжительность госпитализации и требует повышения затрат на лечение пациентов [5, 13].

Частота развития аритмий зависит от возраста пациента, преморбидного фона, тяжести общего состояния, основной патологии, а также проводимого оперативного лечения. Наиболее изучены нарушения ритма, развивающиеся у пациентов кардиохирургического профиля. По данным литературы, частота развития нарушений ритма у данной категории больных составляет от 10 до 65%, обычно на 2 или 3 день после операции [6]. В некардиальной торакальной хирургии частота встречаемости нарушения ритма составляет от 9 до 29% [1]. У больных, оперированных по поводу некардиоторакальной патологии, аритмии, по данным литературы, возникают реже — от 1,8 до 8,8% [5, 11].

Среди нарушений ритма больший клинический интерес представляют наджелудочковые и желудочковые аритмии, эктопический ритм.

Факторы риска развития аритмий у хирургических больных

Выделяют следующие факторы риска развития нарушений ритма у хирургических больных: возраст, травма грудной клетки, шок, катетеризация легочной артерии [13], фибрилляция предсердий в анамнезе, гипертензия, предсердная экстрасис-

толия на предоперационной ЭКГ [4]. Возраст является наиболее сильным фактором риска развития аритмий. В исследовании Seguin Ph. и соавт. [13] 71% больных, у которых развились нарушения ритма, были старше 60 лет, это подтверждается другими исследованиями [4, 6]. Результаты влияния пола как фактора риска противоречивы. В некоторых исследованиях не выявлено достоверной зависимости между развитием аритмии и полом [1, 9]. В то же время в исследовании Reinelt P. и соавт. выявлено увеличение риска развития аритмии преимущественно у лиц мужского пола [11].

Не однозначны также результаты исследований о применении кардиоваскулярных средств в предоперационном периоде как факторе риска развития аритмии в постоперационном периоде. В исследовании Seguin Ph. и соавт. доказано влияние терапии блокаторами кальциевых каналов с целью лечения артериальной гипертензии (верапамил и дилтиазем) на развитие постоперационной предсердной аритмии. При терапии остальными препаратами (сердечные гликозиды, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, ингаляции β -адреномиметиков, и др. антиаритмические препараты) достоверного повышения риска развития аритмии не выявлено [13]. Однако в исследовании Reinelt P. и соавт. достоверного различия между развитием постоперационной аритмии и предоперационным лечением кардиоваскулярными или антиаритмическими препаратами не было выявлено [11]. В то же время Sedrakyun A. и соавт. выявили снижение риска развития постоперационных предсердных тахикардий на фоне предоперационного профилактического приема блокаторов кальциевых каналов и β -блокаторов. Применение препаратов дигиталиса в этом исследовании вызывало увеличение риска развития предсердных тахикардий в 3 раза по сравнению с контрольной группой [12].

Дисфункция миокарда, развивающаяся на фоне сепсиса и септического шока, способствует развитию нарушений ритма [5, 13]. Кроме того, системная воспалительная

реакция сама по себе может индуцировать развитие аритмии [3].

Аритмия является классическим осложнением катетеризации центральных вен и особенно легочной артерии [13].

Травма грудной клетки является достоверным фактором риска развития аритмий, что доказано несколькими исследованиями. Риск развития аритмии составляет около 3% и коррелирует с тяжестью травмы. Механизм развития аритмии при травме грудной клетки связывают с контузией сердца и трикуспидальной недостаточностью [13]. Кроме этого, к развитию аритмий, согласно исследованиям Knotzer и соавт., предрасполагает гипоксия [5]. В остальных исследованиях достоверной зависимости между уровнем PaO_2 и развитием аритмии не выявлено [6, 13].

Механизм развития аритмий

Развитие аритмий у больных с тяжелой хирургической патологией связывают с транзитной электрофизиологической нестабильностью миокарда. Это обусловлено наличием метаболических, ишемических и нейрогуморальных изменений, наблюдающихся у этой категории больных. Кроме того, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, часто наблюдаются различные заболевания сердца, и следовательно, они наиболее подвержены развитию аритмий.

Наиболее вероятными механизмами развития нарушений ритма в настоящее время считаются: возникновение аномального автоматизма (появление эктопического водителя ритма), триггерная активность с наличием ранних или поздних постдеполяризаций, а также циркуляция импульса по типу re-entry [9].

Re-entry — наиболее частый механизм возникновения аритмии. Это происходит при распространении волны возбуждения в одном направлении с одновременной блокадой движения импульса в смежном направлении. Впоследствии импульс возвращается в заблокированную область и успешно возбуждает этот регион, способствуя постоянной циркуляции волны возбуждения, а не угасанию импульса. Таким образом, для возникновения аритмии по типу re-entry необходимо соблюдение 3 основных условий: наличие двух путей проведения импульса вокруг анатомически или электрофизиологически невозбудимого уча-

стка; однонаправленный блок на одном из двух путей проведения импульса; медленная электропроводимость, позволяющая восстановление возбудимости в прежде заблокированной области. Такие условия могут возникать при наличии зоны инфаркта с сохранением электропроводимости в периферической зоне, а также при функциональных изменениях на фоне вторичных нарушений электролитного баланса или ишемии.

Появление аномального автоматизма связано с нарушением 4 фазы деполяризации и снижением максимального диастолического потенциала до 60–40 мВ (в норме 80–90 мВ) и спонтанному образованию импульса в клетках, не проявляющих функцию автоматизма в норме. Возникновение этого феномена возможно на фоне ишемии [8], когда пораженный миокард особенно чувствителен к нарушению деполяризации. Аномальный автоматизм может возникать при поражении синусно-предсердного узла [14]. Клетки атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье также могут стать источником эктопического ритма при подавлении функции синусного узла под действием лекарственных препаратов, симпатической импульсации или метаболических нарушений.

Триггерная активность является результатом ранних (во 2 или 3 фазе потенциала действия) или задержанных (непосредственно после окончания потенциала действия) постдеполяризаций. Ранние постдеполяризации играют важную роль в развитии аритмий torsades de pointes (полиморфной желудочковой тахикардии). Механизм развития ранних постдеполяризаций связан с задержкой инактивации каналов, обеспечивающих ток ионов внутрь клетки во 2 фазу деполяризации (фазу плато). В результате происходит поступление ионов кальция и натрия внутрь клетки в 3 фазу деполяризации, и следовательно, возникновение колебаний мембранного импульса и появление ранней постдеполяризации. При определенных условиях амплитуда колебаний может достигать порогового уровня и вызвать преждевременный импульс, т. е. триггерную активность. Появлению ранних постдеполяризаций способствуют условия, которые продлевают потенциал действия (удлинение интервала QT в электрокардиограмме), например, замедление ЧСС (потенциал

действия обратно пропорционален ЧСС), антиаритмические препараты (хинидин, прокаинамид и соталол) и нарушения электролитного равновесия (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия).

С другой стороны, возникновение постдеполяризации может быть результатом повышения содержания кальция внутри клетки. Классическим примером этого является дигиталисная интоксикация. Сердечные гликозиды блокируют Na/K насос, что приводит к повышению внутриклеточного Na, и, вторично, накоплению кальция внутри клетки посредством Na/Ca обмена. Другим примером нарушения ритма, связанного с постдеполяризационной триггерной активностью, является действие катехоламинов с увеличением ЧСС [14]. Ишемия также сопровождается повышением внутриклеточного уровня кальция и может провоцировать триггерную активность.

Роль метаболических нарушений и ишемии в аритмогенезе

Нарушения метаболизма и ишемия являются характерными изменениями для больных, находящихся в критическом состоянии. Их влияние на развитие аритмий является комплексным и не обязательным фактором развития аритмий в экспериментах *in vitro*. Нарушение ритма возникает при сопутствующих нарушениях электропроводности, нарушениях обмена ионов через мембраны клеток, а также при синергической или противоположной направленности эффектов другой патологии. Тем не менее знание электрофизиологических эффектов этих нарушений позволяет клинически оценить вероятность развития аритмий у пациентов в критическом состоянии.

Наиболее широко в современной литературе описаны специфические изменения электролитного состава крови.

Гипокалиемия приводит к гиперполяризации мембраны во время потенциала покоя (смещение в более отрицательную сторону) и, следовательно, снижению электропроводности. Кроме того, уменьшение уровня калия может повысить автоматизм [10]. Тем не менее наиболее важным эффектом гипокалиемии является задержка реполяризации и удлинение потенциала действия, которое может привести к возникновению ранних постдеполяризаций и инициировать возникновение аритмии.

Гиперкалиемия, с другой стороны, сопровождается следующими проявлениями. Во-первых, происходит увеличение проницаемости мембран для калия, что приводит к уменьшению потенциала покоя. Во-вторых, укорачивается потенциал действия, снижается автоматизм и замедляется электропроводность [10]. На фоне гиперкалиемии возможно расширение интервала QRS. Выраженная гиперкалиемия требует немедленной коррекции, т. к. может привести к летальному исходу в результате нарушения функции сердца. По мнению авторов, необходимо поддержание уровня калия на верхней границе нормы, т.к. это уменьшает длительность потенциала действия и предотвращает развитие ранних постдеполяризаций и усиления автоматизма [9].

Гипокальциемия вызывает удлинение интервала QT и таким образом может провоцировать возникновение ранней постдеполяризации и инициировать аритмии. Удлинение интервала QT при острой гипокалиемии — непосредственная причина развития полиморфной желудочковой тахикардии [7], хотя значительно реже, чем при гипокалиемии или гипомагниемии. С другой стороны, **гиперкальциемия** уменьшает продолжительность QT. Несмотря на это, повышение уровня внутриклеточного кальция обуславливает токсичность наперстянки, катехоламинов или ишемии и может вызвать поздние постдеполяризации и инициировать аритмии. Увеличение концентрации внеклеточного кальция не провоцирует аритмии [10].

Гипомагниемия, хотя и встречается редко изолировано, приводит к удлинению интервала QT и провоцирует развитие *torsades de pointes*. **Гипермагниемия** обычно не связана клинически с нарушениями ритма, хотя может вызывать снижение проводимости в атриовентрикулярном узле и желудочках [10].

При определении клинической значимости нарушений электролитного состава крови необходимо в первую очередь учитывать соотношение концентраций различных ионов. Например, кальций используется для лечения жизнеугрожающих гиперкалиемий; его эффективность связывают с влиянием на потенциал покоя, сдвигающийся в отрицательную сторону при гиперкальциемии. Аналогично магний ис-

пользуется для устранения torsades de pointes (сокращает потенциал действия и подавляет развитие ранних постдеполяризации) [2]. Необходимо также отметить, что дефициты магния и калия часто сосуществуют и поэтому при коррекции гипокалиемии необходимо дополнительно введение ионов магния.

В основе **ишемии** миокарда у критических больных лежат такие заболевания, как патология коронарных артерий, нарушения гемодинамики или гипоксия. Рассмотрим несколько возможных механизмов развития аритмии на фоне ишемии:

1. Повреждение сократительного миокарда на фоне ишемии миокарда сопровождается накоплением адреналина, нестерифицированных свободных жирных кислот и лактата. Результатом этих изменений является уменьшение выхождения калия, проявляющееся гиперполяризацией мембраны во время потенциала покоя и появлением ранних или поздних постдеполяризаций.

2. Развитие частичной деполяризации клеточной мембраны на фоне ишемии связывают со снижением запасов АТФ и открытием АТФ-зависимых калиевых каналов. При этом происходит снижение сократительной способности миокарда и уменьшение потенциала покоя с формированием эктопической активности, особенно в клетках, обладающих физиологическим автоматизмом.

3. Изменение рефрактерности, различной по силе и продолжительности на разных участках миокарда в зависимости от глубины ишемии, приводит к гетерогенности миокарда по электрофизиологическим параметрам и формированию кругов re-entry.

Таким образом, влияние ишемии как аритмогенного фактора не является однозначным. Ишемия может приводить к различным электрофизиологическим эффектам, результатом которых является возникновение триггерной активности, нарушение автоматизма или появление аритмий по механизму re-entry [15].

Кроме нарушения электролитного равновесия и ишемии в патогенезе нарушения ритма у больных в критическом состоянии играют роль нарушения кислотно-основного равновесия, а также повышение уровня катехоламинов [15]. Стимуляция β -адренорецепторов при активации симпатической нервной системы или введение катехоламинов извне может привести к повышению

автоматизма или возникновению триггерной активности. Возможна также реализация механизма re-entry, особенно на фоне ишемии.

Таким образом, при впервые возникшей аритмии у больного с тяжелой хирургической патологией необходимо проведение исследований с целью выявления возможных ее причин. Классическими лабораторными и инструментальными методами исследования в этом случае являются оценка концентрации электролитов, кислотно-основного состояния и насыщение крови кислородом, а также электрокардиограмма в 12 отведениях с пристальным вниманием к интервалу QT. Необходимо контролировать положение внутрисосудистых катетеров, т. к. случайная неправильная установка катетера может закончиться механически индуцированной аритмией. Исследование сердечных энзимов не обязательно с началом каждой аритмии, но должно быть целевым с учетом клиники и типа аритмии. Например, полиморфная желудочковая тахикардия при нормальной продолжительности интервала QT — часто результат ишемии. Мономорфная желудочковая тахикардия обычно возникает на фоне уже существующих изменений (например, постинфарктный кардиосклероз) и редко является признаком острой ишемии. Однако после проведения классических исследований не всегда удается установить точную причину нарушения ритма, что подталкивает исследователей к поискам новых методов исследований. Введение дополнительных методов, позволяющих установить непосредственную причину нарушения ритма у данного больного, даст возможность определить дальнейшую тактику лечения и повысит эффективность проводимого лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical and echocardiographic correlates of symptomatic tachydysrhythmias after noncardiac thoracic surgery / D. Amar [et al.] // *Chest*. — 1995. — № 108. — P. 349–354.
2. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs / D. S. Bailie [et al.] // *Circulation*. — 1988. — № 77. — P. 1395–1402.
3. C-Reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M. K. Chung [et al.] // *Circulation* — 2001. — № 104. — P. 2886–2891.

4. Postoperative atrial fibrillation in cancer surgery: preoperative risks and clinical outcome / H. R. Gibbs [et al.] // *J. Surg. Oncol.* — 1992. — № 50. — P.224–227.
5. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: A case controlled epidemiologic study / H. Knotzer [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2000. — № 26. — P. 908–914.
6. *Maisel, W. H.* Atrial fibrillation after cardiac surgery / W. H. Maisel, J. D. Rawn, W. G. Stevenson // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — № 135. — P.1061–1073.
7. Torsades de pointes induced by hypocalcemia in a postoperative patient with thyrotoxicosis / K. Mineoi [et al.] // *Jpn. Heart J.* — 1992. — № 33. — P.735–738.
8. *Peters, N. S.* Arrhythmogenic mechanisms: Automaticity, triggered activity, and reentry // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Third Edition* / N. S. Peters, C. Cabo, A. L. Wit. — Philadelphia: WB Saunders, 1999. — P. 345–356.
9. Ramaswamy, K. Ischemia, metabolic disturbances, and arrhythmogenesis: Mechanisms and management / K. Ramaswamy, M. H. Hamdan // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — № 10. — P. 151–157.
10. *Rardon, D. P.* Electrolytes and the heart / *Hurst's The Heart. Eighth Edition* / D. P. Rardon, C. Fisch. — New York: McGraw-Hill, 1994. — P. 759–774.
11. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: A single center experience in a medical-cardiological ICU / P. Reinelt [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2001. — № 27. — P. 1466–1473.
12. Pharmacologic prophylaxis for postoperative atrial tachyarrhythmia in general thoracic surgery: Evidence from randomized clinical trials / A. Sedrakyan [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — № 129 — P. 997–1005.
13. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit / Ph. Seguin [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 3. — P. 722–726.
14. Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances / *Hurst's The Heart. Ninth Edition* / Schlant R. C. [et al.]. — New York: McGraw-Hill, 1998. — P. 825–872.
15. Electrophysiologic effects of acute ischemia and reperfusion and their role in the genesis of cardiac arrhythmias. / *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management* / D. W. Whalley [et al.]. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. — P. 109–130.

Поступила 14.03.2007

УДК 616.315–007.254–089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (ПО МАТЕРИАЛАМ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ)

Н. М. Тризна, В. И. Санников, И. А. Адамчик, В. Н. Ядченко

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница

Проведен ретроспективный анализ результатов оперативных вмешательств по поводу врожденных расщелин губы и неба (ВРГН) по данным медицинской документации отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской областной клинической больницы. Показано, что тактика хирургического лечения пациентов с ВРГН изменилась и характеризуется отказом от одномоментных операций и выполнением двухэтапных оперативных вмешательств, позволяющих достигать оптимальных эстетических и функциональных результатов. Подчеркнута необходимость совершенствования системы диспансеризации, в основу которой должна быть положена скоординированная и четко отлаженная работа врачей различных специальностей.

Ключевые слова: врожденные расщелины губы и неба, раннее хирургическое лечение.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE BY DATA GOMEL REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

N. M. Trizna, V. I. Sannikov, I. A. Adamchik, V. N. Yadchenko

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital

Retrospective review of surgical repair results in patients with cleft palate and lip has been conducted on the base of Gomel Regional Hospital. The obtained results revealed a change in

surgical approach used to repair cleft palate and lip from single-stage methods to double-stage methods, which allow to achieve aesthetic and functional results better than single-stage methods. Necessity to improve management of patients with cleft palate and lip, which should include better cooperation of specialists from different specialties, has been reemphasized.

Key words: surgical treatment of patients with cleft lip and palate.

Введение

Расщелина губы и неба является частой врожденной патологией, имеющей место у 1 из 600 новорожденных, преимущественно лиц мужского пола. Заболеваемость расщелиной губы/неба имеет расовую зависимость: у азиатов 2,1 на 1 тыс. новорожденных, у 1 на 1 тыс. новорожденных белой расы, у людей черной расы — 0,41 на 1 тыс. новорожденных [7]. Наиболее часто распространенный тип врожденных дефектов — это расщелина язычка, регистрирующаяся у 2% населения. Второй по встречаемости является левосторонняя полная расщелина губы. Весьма распространены срединные расщелины мягкого неба и частичные расщелины твердого неба. Полные расщелины неба встречаются у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, обратная зависимость имеется при расщелинах небной занавески. 7–13% пациентов с изолированной расщелиной губы и 11–14% пациентов с расщелиной губы и неба имеют другие врожденные патологии [5].

Во многих литературных источниках отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии, что обусловлено резким ухудшением экологических условий и появлением дополнительных эндогенных факторов, способствующих возникновению врожденных аномалий [1, 4, 8]. По данным национального генетического мониторинга, в Республике Беларусь за последние 10 лет также наблюдается рост частоты рождения детей с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН) [1]. Так, в Гомельской области в 1983 г. частота рождения детей с данной патологией составляла 1,25 на 1 тыс. новорожденных, в 1987 г. — 1,64, а в 1998 г. этот показатель был максимальным и составил 2,41 на 1 тыс. новорожденных. Несмотря на уменьшение рождаемости в целом, снижение количества детей с ВРГН незначительное. В 1999 г. отмечается некоторое уменьшение этого показателя до 1,33, однако в 2002 г. он составил 1,98 на 1 тыс. новорожденных [6].

ВРГН имеет как эстетические, так и функциональные последствия на социальную жизнь человека, особенно на его возможность эффективно общаться, а также на внешний вид, причем это справедливо как для случаев с вовлечением губы, так и без ее вовлечения [8–10]. На развитие лицевого скелета может повлиять хирургическое лечение, у значительного количества детей (около 20%), подвергшихся хирургической коррекции, в дальнейшем развиваются различные нарушения речи [8]. Поэтому лечение должно осуществляться по двум основным направлениям: формирование речевой функции и коррекция роста лицевого скелета. Правильное развитие речи является приоритетной задачей при лечении пациентов с расщелиной губы и неба [9, 11, 12]. Наиболее спорными вопросами в лечении данной патологии являются: сроки хирургической коррекции, развитие речи после различных операций и влияние хирургического вмешательства на дальнейшее развитие лицевого скелета.

Цель настоящего исследования: изучить характер и результаты оперативных вмешательств по поводу врожденных расщелин губы и неба по данным отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской областной клинической больницы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ архивной документации отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской областной клинической больницы за 1987, 2005–2006 гг. Результаты исследования основаны на данных клинического осмотра, зафиксированных в истории болезни, объема хирургического лечения по записям в операционном журнале. Учитывали половозрастную структуру пролеченных пациентов, вид расщелины, характер оперативного вмешательства, среднюю продолжительность лечения, осложнения в раннем послеоперационном периоде.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с при-

менением программы «Statistica» 6.0 (StatSoft, USA). Использовали методы параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического анализа (критерий χ^2 с поправкой Yates на непрерывность выборки) [3]. Данные в тексте представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение изучаемого показателя, m — стандартная ошибка среднего арифметического. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что хирургическое лечение по поводу врожденных пороков развития челюстно-лицевой области было проведено 36 больным в 1987 г., в 2005 г. — 9, а в 2006 г. — 5 пациентам. Среди оперированных лица мужского пола составили в 1987 г. 55%, женского — 45%, в 2005 г. — 57 и 43%, а в 2006 г. — 60 и 40% соответственно. Удельный вес детей

мужского пола был несколько выше, однако достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Небольшое количество хирургических вмешательств, выполненных в 2005–2006 гг., обусловлено тем, что ряд пациентов были прооперированы в предыдущие годы в рамках акции ВОЗ «Красивая улыбка», а также находились на этапах восстановительного лечения и диспансерного наблюдения в клинике кафедры стоматологии детского возраста на базе 4 городской детской клинической больницы г. Минска.

Среди врожденных пороков развития у детей, оперированных в Гомельской областной клинической больнице в 2005–2006 гг., преобладал такой тип дефекта, как изолированная полная расщелина неба (у 57% пациентов), у 29% детей хирургическое лечение выполнялось по поводу врожденной расщелины губы и неба (таблица 1).

Таблица 1 — Структура врожденных дефектов челюстно-лицевой области у пациентов, оперированных в Гомельской областной клинической больнице

Характер дефекта	2005 год	2006 год	Всего
Односторонняя расщелина губы	1	—	1 (7%)
Изолированная полная расщелина неба	6	2	8 (57%)
Врожденная расщелина губы и неба	1	3	4 (29%)
Остаточный дефект в области твердого неба	1	—	1 (7%)
ИТОГО	9	5	14 (100%)

Анализ данных медицинской документации отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Гомельской областной клинической больницы показал, что тактика хирургического лечения пациентов с ВРГН изменилась и характеризуется отказом от одномоментных операций и выполнением двухэтапных оперативных вмешательств. Целесообразность двухэтапного оперативного вмешательства заключается в восстановлении функции неба на этапе первоначального развития речи, а закрытие дефекта твердого неба производится после сближения краев расщелины, обусловленного ростом лицевого скелета. Изменение анатомического взаимоотношения мышц также необходимо для улучшения функции неба после проведения операции [5].

До 2001 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомель-

ской областной клинической больницы выполнялись одноэтапные операции по закрытию врожденных дефектов (хейлопластика по Millard, уранопластика по методу Е. Л. Фроловой). В настоящее время определяющим в плане медицинской и социальной реабилитации является ранний комплексный подход к лечению детей с ВРГН. Предпочтение отдается двухэтапным оперативным вмешательствам, обеспечивающим не только закрытие дефекта неба, но и создание условий для раннего восстановления функции неба, развития речевой функции, социальной адаптации ребенка. Наиболее часто используется методика операции ранней хейло- и уранопластики по Delaige-Millard [2]. На первом этапе у пациентов в возрасте 3–6 месяцев проводится одномоментное вмешательство на мягком небе (велороластика) и верхней губе (хейлопластика).

Это позволяет добиться наиболее оптимальных эстетических и функциональных результатов, обеспечивает функциональную достаточность небно-глочного кольца, способствует уменьшению ширины остаточной расщелины твердого неба, создает условия для формирования и развития речи в нормальных условиях. Через 9–12 месяцев проводится второй этап уранопластики, при котором замещается дефект в твердом небе. Такая тактика способствует полноценному лицевому росту, устранению мышечного дисбаланса и уменьшению дефекта в области расщелины альвеолярного

отростка и неба, созданию условий для правильной расстановки зубов в зубном ряду.

Начиная с 2001 г. внедрен способ раннего хирургического лечения по Delaire-Millard, с использованием которого в 2005–2006 гг. прооперировано 8 больных с врожденными расщелинами губы и неба. Видеы проведенного хирургического лечения представлены в табл. 2, из которой видно, что в 2005–2006 гг. преобладали первичные оперативные вмешательства (71%). Вторичные и корригирующие операции составили 29% из числа выполненных хирургических вмешательств.

Таблица 2 — Хирургическое лечение врожденных дефектов челюстно-лицевой области (по данным Гомельской областной клинической больницы за 2005–2006 гг.)

Вид оперативного вмешательства	2005 год	2006 год
Первичная хейлопластика	2	—
Корригирующая хейлопластика	—	2
Хейлоуранопластика по Delaire-Millard	6	2
Вторичная уранопластика	1	1
Итого	9	5

Динамическое наблюдение, анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения детей с ВРГН способом Delaire-Millard показали эффективность внедрения этой методики. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила $11,2 \pm 3,02$ суток. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Максимальный срок наблюдения пациентов составил 6 лет. При осмотре детей в период формирования осознанной речи (4–6-летний возраст) отмечалось правильное развитие речевой функции за счет адекватного восстановления мускулатуры мягкого неба на I этапе восстановительного лечения.

В связи с тем, что ВРГН характеризуются наличием не только местного анатомического дефекта, но и сопутствующими системными нарушениями дыхания, питания и речи, дети с данной патологией требуют многоэтапных, комплексных оперативных и реабилитационных вмешательств для устранения врожденной аномалии и, как следствие, связанных с ней функциональных осложнений. Все дети, прооперированные в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской об-

ластной клинической больницы, состоят на диспансерном учете в Гомельской областной консультативной поликлинике, где осуществляется динамическое наблюдение для анализа результатов лечения и коррекции вторичных дефектов и деформаций. Однако существует необходимость в совершенствовании системы диспансеризации и координации работы всех специалистов, задействованных в лечении и реабилитации ребенка с ВРГН. Зачастую после завершения хирургического лечения пациенты не продолжают ортодонтическое и логопедическое лечение по месту постоянного жительства, что, несомненно, сказывается на психосоциальном развитии и нарушает процессы адаптации ребенка в обществе.

Поэтому, на наш взгляд, необходимо четко определить сроки контрольных осмотров в соответствии с этапами развития ребенка и задачи лечебных и реабилитационных мероприятий. В возрасте 3–6 месяцев, а затем в 6–12 месяцев осуществляют госпитализацию для оперативного лечения. В послеоперационном периоде ребенка должен курировать участковый педиатр, который планирует реабилитационные ме-

роприятия, направленные на профилактику осложнений, вторичных деформаций: ортодонтическое лечение и ЛФК.

В возрасте 1–2 года ребенок должен осматриваться челюстно-лицевым хирургом с периодичностью 1 раз в 6 месяцев, по показаниям производят госпитализацию для корригирующих операций. В этот период времени педиатр продолжает курировать пациента, начинается логопедическое обучение. В возрасте 2–4 года и 5–7 лет диспансерное наблюдение осуществляют с аналогичными частотой и объемом. Все проводимые мероприятия должны быть направлены на адаптацию ребенка к поступлению в детский сад, а затем в школу. Продолжают обучение пациента у логопеда, по показаниям — госпитализация для оперативного лечения.

В 7–15 лет осмотр необходимо производить 1 раз в 1–2 года. На данном этапе диспансеризации по показаниям выполняют хирургическое устранение вторичных деформаций и хирургическую коррекцию прикуса наряду с общеоздоровительными, профилактическими мероприятиями, ортодонтическим лечением, что обеспечивает максимальную социальную и педагогическую реабилитацию, после чего ребенка снимают с диспансерного учета.

Заключение

Больные с ВРГН являются инвалидами детства, поэтому диагностические и лечебные мероприятия необходимо начинать в первые дни после рождения с целью сохранения жизни и здоровья новорожденного с пороком развития челюстно-лицевой области и обеспечения в дальнейшем нормального развития ребенка. Современные подходы к хирургическому лечению детей с ВРГН направлены на раннюю социальную и педагогическую реабилитацию, патологически обоснованные двухэтапные оперативные вмешательства, обеспечивающие не только закрытие дефекта, но и восстановление функциональных нарушений. Сроки и методы лечения больных с ВРГН зависят от состояния здоровья ребенка, его физического и психомоторного развития, наличия сопутствующих заболеваний или других врожденных пороков развития. При этом врачебная тактика заключается в том, чтобы завершить все виды лечения и реабилитацию пациентов с ВРГН к 15-летнему возрасту. Однако адекватное

лечение и процесс реабилитации детей с ВРГН возможен только в условиях специализированного регионального или республиканского центра.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Высококвалифицированная специализированная помощь детям с ВРГН, оказываемая в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской областной клинической больницы, заключается в использовании двухэтапной методики хейло- и уранопластики по Delaire-Millard, что обеспечивает раннее восстановление нарушенных функций, не приводит к тяжелым деформациям зубочелюстной системы и способствует быстрой социальной адаптации детей.

2. Несмотря на то, что отделение челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Гомельской областной клинической больницы является единственным в регионе, где осуществляется хирургическое лечение пациентов с ВРГН, число выполненных операций не отражает реальное количество детей, нуждающихся в специализированной помощи.

3. Анализ архивной медицинской документации показал, что среди оперированных в Гомельской областной клинической больнице в 1987, 2005–2006 гг. удельный вес детей мужского пола был несколько выше, однако достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Преобладали первичные оперативные вмешательства (71%). Вторичные и корригирующие операции составили 29% из числа выполненных хирургических вмешательств.

4. Послеоперационное динамическое наблюдение пациентов с ВРГН требует совершенствования системы диспансеризации и координации работы специалистов, участвующих в реабилитации указанного контингента больных, создания протокола врачебной тактики по оказанию своевременной медицинской помощи детям от момента их рождения до снятия с диспансерного учета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артюшкевич, А. С. Частота расщелин губы и неба у новорожденных Беларуси / А. С. Артюшкевич, Д. Л. Николаев, М. Е. Зорич // *Здравоохранение*. — 1999. — № 8. — С. 15–16.
2. Раннее хирургическое лечение врожденных расщелин верхней губы и неба: уч.-метод. пособие. / А. С. Артюшкевич, Г. М. Руман. — Мн., 2006. — 16 с.

3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Касаткина, А. Л. Распространенность и анализ вероятных факторов риска рождения детей с врожденной патологией лица в Волгограде и Волгоградской области / А. Л. Касаткина, В. И. Исмаилова, И. В. Фоменко // Актуальные вопросы стоматологии: Сб. науч. трудов / Волгоградская медицинская академия. — Волгоград, 1996. — Т. 52, Вып. 1. — С. 27.
5. Козин, И. А. Эстетическая хирургия врожденных расщелин лица / И. А. Козин. — М.: Мартис, 1996. — 563 с.
6. Динамика частот рождения детей с расщелинами губы и/или неба (РГН) в разных возрастных группах женщин в загрязненных и незагрязненных радионуклидами регионах Беларуси / Г. И. Лазюк [и др.] // Генетика и селекция в XXI веке: тез. докл. VIII съезда генетиков и селекционеров Республики Беларусь, Минск, 23–25 июня 2002 г. — Мн., 2004. — С. 307–308.
7. Лазюк, Г. И. Тератология человека / Г. И. Лазюк. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
8. Abstracts 2nd World Cleft Congress of the International Cleft Lip and Palate Foundation. — Minchin, 2002. — 268 p.
9. American Cleft Palate-Craniofacial Association: Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies // Cleft Palate Craniofac. J. — 1993. — № 30. — P. 1–16.
10. Johnston, M. C. Embryogenesis of cleft lip and palate / M. C. Johnston, P. T. Bronsky, G. Millicovsky // In. McCarthy JG, ed. Plastic Surgery. — 1990. — Vol. 4. — P. 2515–2552.
11. Palate re-repair revisited / B. C. Sommerlad [et al.] // Cleft Palate Craniofac. J. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 295–307.
12. Silva Filho, O. G. Craniofacial morphology in children with complete unilateral cleft lip and palate: a comparison of two surgical protocols / O. G. Silva Filho, F. Calvano, A. G. Assuncao // Orthod. — 2001. — Vol. 71, № 4. — P. 274–284.

Поступила 14.05.2007

УДК 616.231 – 007.271 – 089:547.1, 128

ПРИМЕНЕНИЕ Т-ОБРАЗНЫХ СИЛИКОНОВЫХ СТЕНТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ТРАХЕИ

А. А. Татур, С. И. Леонович, В. В. Чайковский
А. А. Гончаров, В. Л. Чекан, В. А. Стахивич

Белорусский государственный медицинский университет
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Представлены ближайшие и отдаленные результаты этапных реконструкций трахеи с применением Т-образных силиконовых стентов у 37 больных с рубцовыми стенозами трахеи. У 36 пациентов (97,3%) стенозы трахеи были ятрогенными вследствие проведения дыхательной реанимации. Приведены показания к применению и техника выполнения трахеопластики с применением Т-образного стента и реберных аутохрящей. Реконструкции трахеи осложнились развитием грануляций (37,8%), рестеноза (24,3%) и нагноения раны (5,4%). Хорошие и удовлетворительные результаты отмечены у 92% оперированных больных.

Ключевые слова: рубцовый стеноз трахеи, силиконовый Т-образный стент, этапные реконструкции трахеи, трахеопластика.

USE OF SILICONE T-TUBE IN THE SURGICAL TREATMENT OF CICATRIAL TRACHEAL STENOSIS

A. A. Tatur, S. I. Leonovich, V. V. Tchaykovsky,
A. A. Goncharov, V. L. Tchecan, V. A. Stakhievich

Belarussian State Medical University
Belarussian Medical Postgraduated Academy

It was studied the early and long-term results of staged reconstruction with silicon T-tube of 37 patients with cicatricial trachetal stenosis. In 36 (97,3%) patients tracheal stenosis was iatro-

genic after respiratory reanimation. Indications for staged tracheal reconstruction with silicon T-tube and techniques of the tracheoplasty with patients own rib cartilage are given. Complications of the tracheal reconstructions were granulations (37,8%), restenosis (24,3%) and wound infection (5,4%). Ninety two percent patients showed good and satisfactory long-term results.

Key words: tracheal stenosis, staged tracheal reconstructions, silicone T-tube, tracheoplasty.

Хирургическое лечение рубцовых стенозов трахеи является одним из важных направлений в хирургии органов дыхания. Сложность проблемы заключается в том, что рубцовая трансформация трахеи развивается на фоне тяжелых заболеваний и травм после проведения ее длительной интубации и трахеостомии при ИВЛ. Циркулярная резекция трахеи сегодня является единственным радикальным методом устранения этого тяжелого недуга, однако она отличается сложностью выполнения и не может быть выполнена у всех пациентов [2, 10, 14]. Эндоскопические методы восстановления просвета трахеи, которые включают бужирование, пневмодилатацию, лазерную и электрореканализацию, эндостентирование, эффективны при грануляционных и коротких мембранозных стенозах. При продленных сужениях трахеи как самостоятельный метод лечения они дают рецидивы у 63,8–90%, но весьма эффективны в комплексе предоперационной подготовки [1–4, 6, 10, 12]. Реконструктивно-пластические операции на рубцово-измененной гортани и трахее в несколько этапов по своей сути паллиативны, но отличаются малой травматичностью и легко, несмотря на длительный период лечения, переносятся больными. Операция заключается в продольном рассечении стенозированного отдела трахеи и гортани, иссечении рубцовых и грануляционных тканей, наложении стойкой стомы и формировании просвета трахеи на эндотрахеальном стенте [1–4, 6, 7, 8, 11, 12, 15]. В качестве протекторов предлагались расщепленная термопластическая интубационная трубка, валик-тампон, фиксированный к трахеальной канюле, наливные баллоны из латексной резины и др. [1, 3, 4, 7]. Но опыт многих ведущих клиник показал, что сегодня для реконструкции трахеи оптимально применение Т-образных силиконовых стентов, которые биологически инертны, одновременно достаточно эластичны и ригидны, позволяют дышать через нос, иметь речь. Немаловажно, что больные легко обу-

чаются самостоятельной их смене и туалету и в послеоперационном периоде их лечение можно проводить амбулаторно [2, 4, 7, 9]. Вследствие различной протяженности стеноза, многоуровневого поражения, одновременного созревания фиброзной ткани сроки нахождения стента в просвете трахеи варьируют от 4–5 месяцев до 1,5–2 и более лет. В результате длительного стентирования образуется эпителизированное фиброзное «трахеальное ложе» стента с передним или переднебоковым окончатым дефектом трахеи [1, 2, 6, 7, 11, 13]. На завершающем этапе лечения при отсутствии рестенозирования выполняется пластика окончатого дефекта трахеи с использованием, как местных тканей, так и перемещенных реваскуляризированных комбинированных лоскутов [1, 4, 13]. Реконструктивно-пластические вмешательства сегодня позволяют деканюлировать до 86,8–91% больных с рубцовым стенозом трахеи [2, 4, 7]. Однако нерешенными пока остаются вопросы выбора оптимальных размеров трахео- или ларинготрахеостомы, сроков стентирования и контрольного периода после извлечения стента до выполнения пластики трахеи, рационального метода пластики обширных дефектов трахеи с использованием ауто- или аллотрансплантатов [1, 2, 4, 6, 10, 12–14].

Материал и методы

В Республиканском центре торакальной хирургии на базе 10-й ГКБ г. Минска и в Республиканской клинической больнице патологии слуха, голоса и речи в 1999–2006 гг. находилось на лечении 37 больных с рубцовыми стенозами трахеи, которым при выполнении реконструкции трахеи были использованы Т-образные трубки-стенты. Диагностика РСТ основывалась на принятой в наших клиниках комплексной оценке данных клинического, эндоскопического и рентгенологического обследования. Мужчин было 23 (62,1%), женщин — 14 (37,9%). Возраст пациентов варьировал от 14 до 66 лет и в среднем составил $35,4 \pm 3,9$ года. У 26 боль-

ных РСТ был постинтубационным (70,3%), у 10 — посттрахеостомическим (27%), у 1 — идеопатическим (2,7%). Из 27 пациентов, которым проводилась длительная от 2 до 30 суток ИВЛ, у 23 (85,2%) в сроки от 1 до 9 суток после ее начала была наложена трахеостома, и в дальнейшем респираторная поддержка осуществлялась через канюлю с раздувной манжеткой. Продолжительность ИВЛ через оротрахеальную трубку или трахеостомическую трубку составила от 2 до 30 суток. ИВЛ проводилась при лечении инфаркта миокарда, инсульта, миастенического криза, астматический статуса, крупозной пневмонии, но наиболее часто — по поводу тяжелой ЧМТ (62,2%), которая у каждого пятого пострадавшего была сочетанной.

В соответствии с критериями используемой нами классификацией [5] при рентген-эндоскопическом обследовании РСТ II степени выявлены у 9 больных (24,3%), III ст. — у 23 (62,2%), IV ст. с облитерацией просвета выше канюли — у 5 (13,5%). Преобладали протяженные (≥ 1 – ≤ 4 см; в среднем — $2,5 \pm 0,5$ см) РСТ, выявленные у 30 больных (81,1%). Распространенные стенозы (≥ 4 см; в среднем — $4,4 \pm 0,3$ см) были у 7 больных (18,9%). Наиболее часто стеноз локализовался в подскладковом отделе гортани и шейном трахеи (56,8%) и только в шейном отделе трахеи (32,4%). В шейно-верхнегрудном отделе он выявлен у 3 больных (8,1%), в среднегрудном — только у 1 (2,7%). У 5 больных (13,5%) отмечено два уровня стеноза: ларинго-трахеальный и верхнегрудной. На момент поступления 32 пациента (86,5%) были хроническими канюленосителями. У трех трахеостомированных больных стеноз сочетался с обширным трахеопищеводным свищем, и реконструкция трахеи им была выполнена после предварительного успешного разобщения фистулы и эзофаготимопластики дефекта мембранозной части трахеи.

Результаты и обсуждение

Подготовка к трахеопластике включала эндоскопическое удаление грануляций в зоне стеноза, ликвидацию гнойного эндотрахеобронхита, определение микробного пейзажа мокроты и чувствительности микрофлоры к антибиотикам, лечение основного заболевания и его последствий. В связи с быстро нарастающим стридором и не-

эффективностью медикаментозной терапии при поступлении в стационар троим больным срочно была наложена стойкая трахеостома, как рекомендуют [1, 2, 4].

На первом этапе лечения выполняли рассечение рубцово-измененного участка гортани и трахеи под ингаляционным наркозом по общепринятой методике [2, 4]. Эндотрахеальную трубку у 35 больных проводили через трахеостому. У двоих пациентов операцию начинали под внутривенным наркозом и интубация трахеи у них выполнена после трахеотомии. После мобилизации передней стенки трахеи выполняли продольную строго по средней линии трахео- или ларинготрахеофиссуру с иссечением рубцовых тканей. Реконструкция завершалась формированием стойкой, шириной не менее 3,5–4 см ларинготрахеостомы у 23 больного (62,2%) или только трахеостомы — у 14 (37,8%). Постоянную стому формировали путем наложения узловых сквозных кожно-трахеальных швов монофиламентной нитью. После восстановления спонтанного дыхания и санации трахеи проводили экстубацию и стентирование Т-образной трубкой. Широкое применение в трахеальной хирургии Т-образного стента началось после усовершенствования ее W. Montgomery в 1965 году [10]. Если для линейных эндостентов типа Дюмона характерно образование грануляций, миграции, мукостаза, рестеноза, травматичность удаления и сложность повторного введения, то при использовании Т-образных трубок все эти отрицательные моменты достаточно легко нивелируются [2, 4, 6, 7, 11–13, 15]. Используемые нами Т-образные стенты ЗАО «МедСил» (г. Мытищи, РФ) достаточно ригидны, обладают достаточно низкой адгезивностью к мокроте и, что немаловажно, доступны по цене. Перед постановкой трубка индивидуально моделируется с расчетом, что ее концы будут на 4–5 мм выступать за границы стеноза. Отходящее на 90° от вертикального и закрывающееся пробкой горизонтальное колено трубки должно свободно помещаться в стоме. У 22 больных нами были использованы овальные стенты размерами 13×23 мм, у 15 — 11×19 мм. При вовлечении в процесс подскладкового отдела гортани в начальный период работы у 19 больных после ларинготрахеофиссуры выше расщепленной эн-

дотрахеальной трубки до постановки стента на 2–3 недели оставляли валик-тампон по А. И. Юниной [1, 4, 7]. Оптимальным считаем стентирование сразу после формирования стомы, которое выполнено 18 пациентов. После формирования стомы и постановки стента проводим видеотрахеоскопию с целью контроля расположения краниального и каудального концов трубки, которые должны на 5–6 мм перекрывать зону сужения. Выписывали больных домой на 10–12-й день после операции, предварительно обучив их и их родственников правилам самостоятельного извлечения и постановки стента. Приведем клинический пример. У пациентки К., 25 лет 5.12.05. через 2 месяца после тяжелой ЧМТ, ИВЛ в течение 7 суток и трахеостомии в одной из клиник развилось стридорозное дыхание. В связи с угрозой асфиксии после неудачной попытки ретрахеостомии выполнена оротрахеальная интубация через зону стеноза, при которой произошел полный разрыв 1,5×1 см супрастенотической мембранозной части средней трети грудного отдела трахеи. Вследствие развития «газового синдрома» выполнено дренирование обеих плевральных полостей с активной аспирацией и проведением ИВЛ, назначена массивная антибактериальная терапия. 12.12.05 г. выполнена ретрахеостома, «мягкое бужирование» сужения и проведение под эндоскопическим контролем через него расщепленной интубационной трубки. 23.12.05 больная была переведена в специализированный стационар, где проведено бужирование зоны стеноза до 10 мм. 20.01.06 отмечена эпителизация зоны разрыва, диаметр сужения — 9 мм, протяженность — 2 см. 27.01.06 была сформирована стойкая трахеостома и установлен Т-стент (11×19 мм) с удлиненным каудальным концом на 2 см выше карины. При видеотрахеоскопическом контроле в апреле и ноябре 2006 просвет трахеи в ее средней трети 11–12 мм, стент стоит свободно, на задней стенке — эпителизированный дивертикул 1×0,8×0,4 см. В апреле 2007 г. стент был извлечен, а в июне после контрольного эндоскопического исследования выполнена кожно-мышечно-кожная пластика окончательного дефекта трахеи.

Основными осложнениями после первого этапа были грануляции в зоне стомы,

выше и ниже концов стента, отмеченные у 37,8% оперированных. Рестенозирование, которое в основном и определяет длительность всего лечения, установлено у 24,3% пациентов. Развитие грануляций связано с большой раневой поверхностью, травматизацией слизистой концом стента, индивидуальной склонностью пациента. Грануляции и мокрота всегда были инфицированы, причем в пейзаже преобладали *Staph. aureus* и *Ps. aeruginosa*. Рестенозирование обусловлено неодновременным созреванием фиброзной ткани в зоне стеноза и ранним (через 5–6 мес после постановки) контрольным удалением стента. Клиника рестеноза у всех 9 больных проявилась в течение первых 1–3 недель после дестентирования, поэтому нам представляется, что минимальный срок после извлечения стента и пластикой окончательного дефекта должен быть не менее одного месяца. Нагноение раны отмечено у 5,4% больных: в одном случае было связано с постановкой на неделю тампона-валика, в другом — с декомпенсацией сердечной деятельности и иммунодефицитом на фоне сахарного диабета. Грануляции удаляли открытым путем через стому, с использованием эндоскопической техники (лазерная или электрокоагуляция), прижигали ляписом. При рестенозировании проводили бужирование, пневмодилатацию, лазерную фотодеструкцию, дополнительное иссечение рубцов и, обязательно, — рестентирование. Ведение больных после трахеопластики должно быть максимально активным, однако это трудно реализовать практически, поскольку пациенты в период лечения являются инвалидами I–II групп, а 2/3 из них проживают в различных регионах республики.

Лечение завершено у 25 больных (67,6%). Через 10 и 18 месяцев после начала реконструкции умерло двое больных от причин, не связанных с трахеопластикой: от прогрессирующей сердечной недостаточности после АКШ и миастенического криза. Длительность стентирования до пластики окончательного дефекта составила от 4 до 36 месяцев, средняя длительность лечения — $16 \pm 4,1$ месяца, число госпитализаций — от 2 до 7. Хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты отмечены у 92% оперированных. В настоящее время продолжается лечение в сроки от 7 до 30 месяцев еще у 12 больных (34,4%).

Показаниями к проведению пластики окончательного дефекта трахеи считали отсутствие рестенозирования в течение 4 недель после удаления стента и глубину «трахеального ложа» стента более 10 мм. У 2 больных проведено ушивание трахеального дефекта, у 12 выполнена кожно-мышечно-кожная пластика по Бокштейну. У 7 больных с обширными (более 4 см) дефектами с мелким (до 5 мм) за счет хондролитизиса трахеальным ложем выполнена имплантация трех реберных аутохрящей для наращивания боковых стенок трахеи и создания каркаса при устранении дефекта передней ее стенки, как рекомендуют [1, 3]. Приживление хрящевых аутоимплантатов в течение 2–3 мес отмечено у всех больных, что указывает на их преимущество перед аллохрящами. Пяти из семи пациентов выполнена по усовершенствованной нами методике трехслойная пластика дефекта трахеи за счет ротированного кожно-хрящевого лоскута, мобилизованных и частично пересеченных кивательных мышц и кожи в зоне стомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. При видеотрахеоскопии через 3–6 мес после операции отмечено сохранение широкого (12–15 мм) просвета трахеи в зоне аутохондродермопластики, стабильность при дыхании армированной хрящем передней стенки.

На основании многолетнего опыта наших клиник и анализа литературных данных [1, 2, 4–7, 9–12, 15] мы считаем, что показаниями к этапным реконструктивным трахеопластическим вмешательствам можно считать:

1. Распространенные (≥ 4 –5 см) и многоуровневые стенозы.

2. Протяженные и распространенные стенозы с трахеостомой.

3. Ларинготрахеальный стеноз с краниальной границей ≤ 2 –2,5 см от истинных голосовых складок.

4. Сочетанный стеноз трахеи и складково-надскладкового отдела гортани.

5. Высокий риск выполнения резекции трахеи при: а) патологии сердца, легких, печени, сахарном диабете в ст. декомпенсации; б) пожилом возрасте в) наличии некупируемого гнойного трахеобронхита; г) сочетании распространенного стеноза с обширным трахеопищеводным свищем и трахеостомой; д) особенностях психо-нев-

рологического статуса после ЧМТ или инфаркта мозга.

6. Неэффективность различных эндоскопических вмешательств и при наличии противопоказаний к резекции трахеи.

7. Нарастающий стридор с угрозой асфиксии при невозможности или неэффективности эндоскопической реканализации.

В заключение следует подчеркнуть, что этапные реконструкции трахеи, хотя и являются паллиативными вмешательствами при рубцовых стенозах трахеи, но у ряда больных альтернативы им сегодня нет, и они должны быть в арсенале торакальных хирургов и оториноларингологов, занимающихся лечением этой тяжелой патологии.

Выводы

1. Основная причина развития РСТ у пациентов, которым проведены этапные реконструкции трахеи — это длительная интубация трахеи (70,3%) и трахеостомии (27%) в основном по поводу тяжелой ЧМТ (62,2%).

2. 86,5% оперированных больных являлись хроническими канюленосителями, а у 75,7% из них выявлен стеноз III–IV ст.

3. Этапные реконструктивно-пластические вмешательства с использованием Т-образного силиконового стента являются важным звеном реабилитации пациентов с тяжелыми травмами и заболеваниями, поскольку позволяют восстановить просвет трахеи у 92% оперированных.

4. Для оптимизации результатов лечения рубцовых стенозов трахеи важна их ранняя диагностика, когда имеется возможность эффективной эндоскопической коррекции или выполнения циркулярной резекции трахеи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Зенгер, В. Г.* Повреждения гортани и трахеи / В. Г. Зенгер, А. Н. Наседкин. — М: Медицина, 1991. — 221 с.

2. Лечебный алгоритм при стенозе гортани и шейного отдела трахеи различной этиологии / Е. А. Кирасирова [и др.] // Вест. оториноларингологии. — 2006. — № 2. — С. 50–53.

3. Хирургическое эндопротезирование трахеи при рубцовом стенозе / В. И. Маслов [и др.] // Груд. и сердечно-сосуд. хир. — 2006. — № 2. — С. 47–50.

4. *Паршин В. Д.* Хирургия рубцовых стенозов трахеи / В. Д. Паршин. — М., 2003. — 152 с.

5. О классификации рубцовых стенозов трахей / А. А. Татур [и др.] // Материалы XIII съезда хирургов РБ «Проблемы хирургии в современных условиях». — Гомель, 2006. — Т. 2. — С. 151–152.
6. Фоломеев, В. Н. Постинтубационные стенозы гортани и трахеи, их диагностика и лечение / В. Н. Фоломеев, Е. Г. Ежова // Вест. оториноларингологии. — 2001. — № 3. — С. 42–45.
7. Чайковский, В. В. Опыт применения стентов различных типов при лечении хронических стенозов гортани и трахеи / В. В. Чайковский // Актуальные проблемы оториноларингологии: матер. 2-й междунар. Белор. — Польск. конф. по оториноларингологии. — Гродно, 2003. — С. 70–72.
8. Bibas, B. J. A New technique for T-tube insertion in tracheal stenosis located above the tracheal stoma / B. J. Bibas, R. A. Bibas // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 80. — P. 2387–2389.
9. Wood, D. Percutaneous placement of tracheal T-tube / D. Wood, B. Reynolds, E. Vallieres // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 65. — P. 557.
10. Grillo, H. C. Surgery of the Trachea and Bronchi / H. C. Grillo // BC Decker Inc. — Hamilton-London, 2004. — P. 749–762.
11. Temporary and Permanent restoration of airway continuity with tracheal T-Tube / H. A. Gaissert [et al.] // J. of Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 107. — P. 600–606/
12. Silicone T-tube for complex laryngotracheal problems / Liu Hung-Chang [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — Vol. 21. — P. 326–333.
13. Martinez-Ballarín, J. I. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenosis / J. I. Martinez-Ballarín, J. P. Diaz, M. J. Castro // Clinics of Chest Medicine. — 1996. — Vol. 109. — P. 626–629.
14. Benign tracheal and laryngotracheal stenosis: surgical treatment and results / Rea F. [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — Vol. 22. — P. 352–356.
15. Pramesh, C. S. Stents and sensibility — use of the Montgomery T-tube in tracheal stenosis / C. S. Pramesh, C. Mistry Rajesh, V. Upasani Vivek // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2004. — Vol. 26. — P. 1060.

Поступила 14.05.2007

УДК 541.515+546.17]:616-002

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

О. Л. Палковский

Гомельский государственный медицинский университет

Активные формы кислорода играют важную роль в патогенезе инфекционно-воспалительных процессов. Процессы свободнорадикального окисления участвуют в процессах повреждения клеток, нарушении их функций. Высокая активность свободных радикалов приводит к изменению метаболизма оксида азота, нарушению функций эндотелия. Снижение антиоксидантной защиты клеток печени при инфекционно-воспалительных процессах ведет к усилению цитолиза, снижению активности ферментных систем, участвующих в биотрансформации лекарственных веществ, например, цефтриаксона. Нарушение функций ферментных систем, гибель гепатоцитов, снижение транспортной функции альбумина может приводить к значительному торможению биотрансформации цефтриаксона, изменению фармакологических и токсических эффектов лекарств при острых инфекционно-воспалительных процессах.

Ключевые слова: активные формы кислорода, оксид азота, инфекционно-воспалительные процессы, биотрансформация, цефтриаксон.

ROLE OF THE OXIDES OF THE NITROGEN AND ACTIVE FORMS OF THE OXYGEN IN METABOLISM OF THE MEDICINAL FACILITIES UNDER INFECTIOUS-INFLAMMATORY PROCESS

O. L. Palkovsky

Gomel State Medical University

The active forms of the oxygen play the important role to the pathogenesis infectious-inflammatory processes. The processes free radical's oxidations participate in process of the

damage of the hutches breach their function. The high activity free radical brings about change the metabolism of the oxides of the nitrogen, breach function endothelium. The reduction anti-oxidants protection of the hutches liver under infectious-inflammatory process leads to reinforcement cytolysis, reduction to activities enzymatic systems, participating in biotransformation medicinal material, for instance ceftriaxone. The breach function ферментных of the systems, ruin hepatocyt, reduction to transport function of the albumin, can bring about significant braking biotransformation ceftriaxone, change pharmacological and toxically effect medicine under sharp infectious-inflammatory process.

Key words: active forms of the oxygen, oxides of the nitrogen, infectious-inflammatory processes, biotransformation, ceftriaxone.

Реакции образования активных форм кислорода

В последние годы особую остроту в медицине приобрел вопрос о вкладе перекисного окисления липидов, свободных радикалов, и в первую очередь, активных форм кислорода (АФК) в механизмы патологических изменений при многих заболеваниях [1, 2].

Свободные радикалы, в частности, активные формы кислорода неизбежно образуются в процессе жизнедеятельности человека, как продукт протекающих у высших аэробных организмов биохимических процессов. К радикалам относятся молекулы или ионы с одним неспаренным электроном на внешней орбите. Некоторые соединения, например, H_2O_2 , $HOCl$, NO , пероксинитрит не являются фактически радикалами, но проявляют сильные окислительные свойства и также относятся к активным формам кислорода [3, 4].

Образование основных радикалов представляет процессы неполного восстановления кислорода вместо полного восстановления до воды:



Главным поставщиком активных форм кислорода являются дыхательные электрон-транспортные цепи митохондрий и микросом, в которых 2–5% кислорода идет на образование таких радикалов за счет феномена утечки электронов («electron leak») [3]. Основными активными формами кислорода являются: супероксидный анион-радикал O_2^- , образующийся при одноэлектронном восстановлении кислорода ксантиноксидазой, НАДФ-оксидазой фагоцитов, оксидазами аминокислот и моноаминов; перекись водорода H_2O_2 образуется при двухэлектронном восстановлении кислорода ксантиноксидазой, моноаминоксидазой, флавиновыми оксидазами, при

реакциях дисмутации с участием супероксиддисмутазы; гидроксильный радикал OH является продуктом разложения перекиси водорода, например, металлами переменной валентности, при действии ионизирующего излучения на молекулы воды, при микросомальном окислении, в случае взаимодействия супероксидного анион-радикала и $HOCl$; синглетный кислород 1O_2 является сопутствующим продуктом реакций супероксидного анион-радикала с пероксидазами; перекисный радикал RO_2 образуется при взаимодействии кислорода с органическими радикалами, при реакциях супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, синглетного кислорода с ненасыщенными липидами и жирными кислотами; алкоксильный радикал RO представляет собой результат разложения органических перекисей металлами переменной валентности [5, 6].

Роль свободных радикалов в физиологических процессах и при патологии

На сегодняшний день известно достаточно большое количество физиологических процессов, для течения которых необходимы активные формы кислорода. К таким процессам можно отнести: фагоцитирующую и цитотоксическую активность фагоцитов; модуляцию апоптоза; пролиферацию и дифференцировку клеток; предупреждение злокачественной трансформации клеток; регуляция проницаемости биомембран; синтез биологически активных веществ; элиминация ксенобиотиков; выполняют роль сигнальных молекул и влияют на ключевые звенья метаболических процессов: фосфорилирование, метаболизм кальция, модуляция факторов транскрипции, гидролиз фосфолипидов [5, 7].

Другой стороной проблемы свободно-радикального окисления является его уча-

стие в качестве важного звена патогенеза многих заболеваний. Свободные радикалы и перекисное окисление липидов считают элементами патологических процессов при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при ревматизме, онкопатологии, диабете, поражениях нервной системы, бронхиальной астме, а также при многих воспалительных процессах [1, 2, 8–10].

Антиоксидантная система

Таким образом, в физиологических условиях в организме существует динамическое сбалансированное равновесие между продукцией свободных радикалов (в первую очередь активных форм кислорода) и системой, защищающей организм от повреждения свободными радикалами — антиоксидантной системой. Обезвреживание свободных радикалов осуществляется ферментативными и неферментативными факторами системы антиоксидантной защиты [11, 12].

Неферментативные антиоксиданты представлены: токоферолами, пирокатехинами, убихинонами, флавоноидами, стероидными гормонами, аскорбиновой кислотой, соединениями с сульфгидрильными группами, химические элементы (Zn, Se, Cu, Fe). Эти вещества, окисляясь, обрывают цепь свободнорадикального окисления. Ферментативная часть антиоксидантной системы представлена ферментами:

1. СОД (супероксиддисмутаза) — обеспечивает переход супероксид-аниона в менее активный окислитель — перекись водорода.

2. Пероксидаза — обеспечивает разрушение гидроперекисей.

3. Кatalаза — участвует в реакции разрушения перекиси водорода.

4. Глутатионпероксидаза — обезвреживает перекиси жирных кислот [1, 9, 13–15].

Имевшее ранее место масштабное применение антиоксидантов для лечения практически всех заболеваний без должного результата являлось следствием того, что не были известны и не учитывались некоторые моменты действия антиоксидантов. Так, например, применение витамина С при низких концентрациях меди, железа, а также в высоких концентрациях без комбинации с витаминами А и Е приводило к усилению процессов свободнорадикального окисления, то же наблюдалось при применении витамина А в концентрациях намного выше физиологических; низкие concentra-

ции флавоноидов характеризуются максимальным антиоксидантным действием, в высоких концентрациях могут проявлять прооксидантную активность [1, 3, 15]. Затем многие исследователи «реабилитировали» идею антиоксидантной терапии, предложив использование комбинаций таких классических антиоксидантов, как витамины С, Е, А (или β-каротин) [1, 2, 13, 14, 16].

Также в терапии многих заболеваний стали использоваться и синтетические препараты-антиоксиданты: эмоксипин, дибунол, мексидол, убихинон, олифен, диквертин (дигидрохверцетин), реамбирин [16–18].

Некоторые вопросы применения витаминов-антиоксидантов остаются открытыми. В частности, применяемые дозы должны быть выше рекомендованной суточной потребности, подбираться с учетом различной обеспеченности и биодоступности витаминов у конкретных пациентов, учитывая возможность проявления витамином потенциально опасного прооксидантного эффекта. Для синтетических антиоксидантов процесс подбора оптимальной дозировки и предсказуемость их эффектов представляется более очевидным [19].

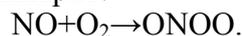
Оксид азота и свободнорадикальные процессы

До начала 80-х годов NO считали лишь высокотоксичным газом, присутствующим в табачном дыме и городском смоге, способным разрушать озоновый слой планеты и вызывать кислотные дожди [20]. Однако группа американских ученых сумела доказать исключительную важность молекулы NO (это открытие было отмечено Нобелевской премией в области физиологии и медицины в 1998 г.) [20–22]. На сегодняшний день известно участие NO в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, системы свертывания, в работе центральной и вегетативной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, деятельности эндокринной системы и органов дыхательной системы. Кроме регуляторных функций NO проявляет и цитотоксическую активность в высоких концентрациях, что играет роль в клеточном иммунитете и процессе иницирования и протекания апоптоза [3, 7, 13, 20, 22].

NO образуется путем пятиэлектронного окисления терминальной гуанидиновой группы L-аргинина. Эта реакция катализируется

гемсодержащим ферментом NO-синтазой, который бывает трех типов: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS) [23].

Взаимодействие NO с активными формами кислорода носит сложный характер. Прооксидантное действие оксида азота связано с его способностью реагировать с супероксидным анион-радикалом O_2^- и образовывать пероксинитрит:



В условиях окислительного стресса происходит повышение выработки клетками, в частности, эндотелиоцитами супероксидного аниона, который связывается с оксидом азота и инактивирует его, что приводит к эндотелиальной дисфункции [19].

Скорость образования пероксинитрита может достигать до 0,11 нмоль/10⁶ клеток в минуту, скорость накопления при этом нитрата и нитрита составляет 0,1 и 0,001 нмоль/10⁶ клеток в минуту соответственно. Пероксинитрит при физиологических значениях pH живет 1–2 секунды, оказывая сильнейшее окислительное действие на внутриклеточные мишени, вызывая гибель клеток и тканей по типу апоптоза и некроза. Таким образом, образование пероксинитрита является связующим звеном между оксидом азота и системой образования в клетках и тканях активных форм кислорода [3, 7].

Свободнорадикальные процессы в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса

В случае тяжелой инфекционно-воспалительной патологии ряд процессов приводит к так называемой «метаболической анархии» [24]. Эндотоксины Гр-отрицательных и комплекс пептидогликан-тейхоевая кислота Гр-положительных микроорганизмов активируют множество биологических систем: кининовую, систему коагуляции, клеток периферической крови (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты), эндотелиоциты. «Метаболическая анархия» проявляется повышением уровня лактата, общих липосахаридов, простагландинов, ростом активности циклооксигеназы, коагулопатией, низким уровнем циркулирующих антител. Стимуляция фагоцитов вызывает высвобождение активных форм кислорода, усиление свободнорадикальных процессов, в частности, перекисного окисления липидов. Процессы перекисного окисления липидов спрово-

ждаются высвобождением жирных кислот, ускоряют их утилизацию из мембран клеток и ведут к образованию «пор» в клеточных мембранах. Нарушается упорядоченная двухслойная организация клеточных мембран, при этом возникает ионный дисбаланс, что приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и нарушению их функций. Перекисное окисление фосфолипидов мембран является одной из причин альтерации клеточных и субклеточных мембранных структур. Деструкция мембран лизосом приводит к выходу лизосомальных ферментов в цитоплазму клеток и развитию цитолиза, попадание ферментов лизосом в межклеточное пространство и кровеносное русло ведет к повреждению клеточных структур и в других органах. Денатурация протеинов при оксирадикальном стрессе повышает их чувствительность к протеолизу и нарушает функции множества клеточных ферментов: дегидрогеназ, АТФаз, каталазы, NADP-дегидрогеназы, оксигеназ. Усиленная продукция свободных радикалов способствует накоплению веществ, инактивирующих синтез в клетках эндотелия внутренних органов, в нейронах, в клетках эндокарда, миокарда, тромбоцитах. Повреждение эндотелиальных клеток ведет к нарушению нормального кровотока внутренних органов [19, 22, 24].

Возникает на первый взгляд парадоксальная ситуация: ишемия, связанная с глубокими нарушениями в системе микроциркуляции и регионального кровотока сопровождается еще большим усилением образования активных форм кислорода. Первый механизм образования активных форм кислорода на фоне гипоксии и ишемии состоит в подавлении окисления субстратов цикла Кребса в митохондриях, вследствие этого возрастает содержание NADPH и NADH и увеличивается одноэлектронное восстановление O_2 ; второй механизм состоит в том, что в ишемизированной ткани происходит протеолитическая конверсия ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, способную активно продуцировать супероксидный анион-радикал при окислении пуринов; третий механизм увеличения продукции активных форм кислорода реализуется на стадии необратимой ишемии, когда ткань инфильтрируется нейтрофилами, ак-

тивация которых способствует возникновению «респираторного взрыва»; четвертый механизм связан с мощным выбросом катехоламинов, что способствует увеличению образования супероксидного анион-радикала вследствие окисления адреналина в адренехром; пятый механизм определяется необратимым ингибированием активности антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Образующиеся активные формы кислорода включаются в «метаболическую анархию» и усугубляют течение инфекционно-воспалительного процесса [5, 19, 23].

Весьма значима и роль оксида азота в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса. Происходит активация бактериальными липополисахаридами и лимфокинами Т-хелперов индуцибельной NO-синтазы (iNOS), активность которой в 100 раз выше эндотелиального фермента, причем синтез NO возрастает через часы после стимуляции. На фоне повышенного уровня активных форм кислорода и синтеза оксида азота происходит реакция взаимодействия супероксид-аниона и NO с образованием высокотоксичного пероксинитрита, включающегося в дальнейшее развитие инфекционно-воспалительного процесса, в частности, как окислитель, способный окислять NH- и SH-группы белков, что приводит к инактивации $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназ, супероксиддисмутазы. Реагируя с ионами металлов, входящих в состав супероксиддисмутаза, пероксинитрит вызывает образование реактивного и высокотоксичного иона нитрозония (NO_2^+), который, связываясь с фенольными группами, образует нитрофенолы. В этой реакции супероксиддисмутаза выполняет роль катализатора нитрования производных фенола, в том числе и тирозинов. Образование нитротирозинов в большой степени и определяет токсичность, так как при инактивации тирозинкиназ не происходит фосфорилирования белков и нарушаются функции цитоплазматических рецепторов, нитрирование белков к тому же усиливает их антигенность, что способствует развитию аутоиммунных процессов. Пероксинитрит, взаимодействуя с протоном, образует пероксинитритную кислоту (ONOOH), которая, распадаясь, образует молекулы гидроксирадикала и NO_2 , также

участвующие в процессах свободнорадикального окисления ($\text{OONO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOONO} \rightarrow \text{HO} + \text{NO}_2$). В присутствии пероксинитрита или продуктов его распада образуются тиольные радикалы глутатиона (CS.), который вследствие этого превращается из антиоксиданта в прооксидант, инициирующий процессы перекисного окисления липидов [3, 12, 22].

Возможность влияния процессов свободнорадикального окисления на фармакокинетику цефтриаксона

Современные химиотерапевтические средства из группы цефалоспоринов оказывают положительное действие на гомеостаз при воспалении: нормализуют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшают уровень активных форм кислорода, защищают макромолекулы от оксидативного стресса [26].

III поколение цефалоспоринов наиболее популярно в клинике из всех цефалоспоринов, так как они высокоэффективны против Гр-отрицательных микроорганизмов, включая многие полирезистентные штаммы энтеробактерий, оказывают антианаэробное (на кокки), активны против Гр-положительных кокков. Особенностью препарата цефтриаксон является: длительность его действия ($t_{1/2} = 5-8$ часов); способность связываться в высокой степени с белками плазмы крови, в первую очередь с альбуминами (90–95%); способность хорошо распределяться по организму, и даже спустя 24 ч после введения концентрации цефтриаксона значительно превышают минимальные подавляющие для большинства возбудителей инфекций; выделяться как через почки, так и, метаболизируясь в печени, с желчью (до 30%). Важным моментом также является снижение затрат в общей стоимости лечения (доля «скрытых» затрат может снижаться на 17–52% по сравнению с антибиотиками короткого действия) [18, 25].

Влияние инфекционно-воспалительных процессов на изменение фармакокинетики лекарственных средств можно связать с ингибиторными эффектами медиаторов воспаления на экспрессию изоформ цитохрома P-450 и других ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, в частности, возможно изменение скорости реакции дезацетилирования молекул цефтриаксона в печени.

Цитокин-индуцированное подавление экспрессии ферментов при инфекционно-воспалительных процессах помимо уровня транскрипции может реализовываться за счет прямого действия NO и повреждающего действия продуктов оксидативного стресса [27, 28].

Кроме влияния на ферментные системы оксирадикальные процессы оказывают прямое повреждающее действие на мембранные структуры гепатоцитов, окисляя в первую очередь фосфолипиды, содержащие ненасыщенные жирные кислоты. Окисленные фосфолипиды легче подвергаются гидролизу фосфолипазами, а фосфолипазы, в свою очередь, нарушая целостность липидного бислоя мембранных структур, делают липиды более доступными для активных форм кислорода. Это ведет к нарушению функций печеночных клеток и их гибели [29, 30].

Нарушение функций ферментных систем, гибель гепатоцитов, загруженность молекул альбуминов лигандами оксидантной природы, связанное с этим снижение транспортной функции альбумина может приводить к существенному торможению биотрансформации лекарственных средств, изменению фармакологических и токсических эффектов лекарств при острых инфекционно-воспалительных процессах [27].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозкина, Т. С. Современный взгляд на роль антиоксидантов в патологии человека (рак, облучение, атеросклероз) / Т. С. Морозкина, В. Н. Суколинский, Н. В. Морозкина // Сборник трудов научно-практического семинара «О роли биоантиоксидантов в лечении и профилактике различных патологических состояний». — Гомель, 1999. — С. 1–7.
2. Влияние антиоксидантного комплекса (АК) на эффективность лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием предоперационной полихимиотерапии / Л. А. Путьрский [и др.] // Сборник трудов научно-практического семинара «О роли биоантиоксидантов в лечении и профилактике различных патологических состояний». — Гомель, 1999. — С. 8–12.
3. Зинчук, В. В. Проблема формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма / В. В. Зинчук // Медицинские новости. — 2002. — № 4. — С. 9–14.
4. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
5. Двойное потенцирование ишемической болезни сердца активными формами кислорода и антиоксиданты / А. Х. Коган [и др.] // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. — 2002. — № 2. — С. 3–6.
6. Иванов, К. П. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом / К. П. Иванов. — СПб., 1993. — С. 272.
7. Лебедев, В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В. В. Лебедев // Вестник РАМН. — 2002. — № 4. — С. 34–40.
8. Зенков, Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Земщиков. — М., 2001. — С. 343.
9. Бобырева, Л. Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии / Л. Е. Бобырева // Проблемы эндокринологии. — 1996. — № 6. — С. 14–20.
10. Дустбекова, О. У. Изменение показателей состояния антиоксидантной системы у детей при гнойно-воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух и меры их коррекции / О. У. Дустбекова // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1996. — № 3. — С. 53–59.
11. Антиоксидантная терапия острого панкреатита / Р. Б. Мумладзе [и др.] // Анналы хирургии. — 1997. — № 1. — С. 67–70.
12. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
13. Денисов, Л. Н. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления их значение в ревматологии / Л. Н. Денисов, Л. С. Лобарева // Международный медицинский журнал. — 1998. — № 5. — С. 449–451.
14. Храпова, Н. Г. О взаимодействии природных и синтетических антиоксидантов / Н. Г. Храпова // Сборник «Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и при патологии». — М., 1982. — С. 59–73.
15. Ракитский, В. Н. Антиоксидантный и микроразлементарный статус организма: современные проблемы диагностики / В. Н. Ракитский, Т. В. Юдина // Вестник РАМН. — 2005. — № 3. — С. 33–36.
16. Сейфулла, Р. Д. Специфичность системы антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / Р. Д. Сейфулла, И. Г. Борисова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1994. — № 1. — С. 47–54.
17. Лазарев, В. В. Применение реамберина — 1,5%-ного раствора для инфузий при интенсивной терапии и анестезии у детей / В. В. Лазарев, А. У. Лекманов, В. В. Михельсон. — М., 2003. — 35 с.
18. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия / В. П. Вдовиченко. — М., 2006. — 605 с.
19. Окислительный стресс в патогенезе антифосфолипидного синдрома / Т. А. Лисицына [и др.] // Вестник РАМН. — 2004. — № 7. — С. 19–23.

20. Манухина, Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Мальшев, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. — 2005. — № 10. — С. 16–20.
21. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник РАМН. — 2005. — № 10. — С. 3–5.
22. Реутов, В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В. П. Реутов // Вестник РАМН. — 2005. — № 10. — С. 35–40.
23. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 25–33.
24. Белобородова, Н. В. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса / Н. В. Белобородова, Е. Н. Бачинская // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 1. — С. 59–66.
25. Сидоренко, С. В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность цефтриаксона у хирургических больных / С. В. Сидоренко, Е. А. Ушкалова // Фарматека. — 2003. — № 1. — С. 55–61.
26. Никитин, А. В. Направления адьювантной патогенетической терапии инфекционных и аутоиммунных заболеваний / А. В. Никитин // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 12. — С. 17–22.
27. Некоторые механизмы депримирующего влияния бактериального эндотоксина на метаболизм лекарственных веществ / А. А. Пентюк [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т. 64, № 5. — С. 56–59.
28. Голиков, П. П. Роль оксида азота в патологии / П. П. Голиков, А. П. Голиков // Медицина. — 1999. — № 5. — С. 8–13.
29. Дудник, Л. Б. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиоксидительных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В / Л. Б. Дудник, Л. М. Виксна, А. Я. Майоре // Вопросы медицинской химии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 597–609.
30. Киселик, І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. — 2001. — № 3. — С. 43–45.

Поступила 15.05.2007

УДК 612.014.464:616-002.3-08

ВЛИЯНИЕ МЕСТНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А. Г. Скуратов

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты исследования течения раневого процесса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в ходе лечения с применением в комплексе мероприятий местной озонотерапии с помощью модифицированного аппарата для местной дарсонвализации «Блик». Объектом наблюдения явились 174 больных с острыми и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Все больные в зависимости от диагноза и примененного способа лечения были равномерно разделены на 4 группы. Оценка характера течения раневого процесса осуществлялась клиническими, лабораторными, бактериологическими и инструментальными методами. Установлено, что на фоне местной озонотерапии у больных наблюдалось более быстрое купирование болевого синдрома, раннее очищение ран от гнойно-некротического налета и бактериальной микрофлоры, более скорое появление грануляций и эпителизация раневого дефекта.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, местная озонотерапия, модифицированный аппарат для местной дарсонвализации.

INFLUENCE LOCAL OZONOTHERAPY ON CURRENT OF THE WOUND PROCESS AT PATIENTS PYOINFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES

A. G. Skuratov

Gomel State Medical University

In article results of research of current of a wound process at patients with pyoinflammatory diseases of soft tissues are submitted during treatment with application in a complex of actions

local ozonotherapy with the help of the modified device for a local darsonvalization «Блик». Object of observation were 174 patients with acute and chronic pyoinflammatory diseases of soft tissues. All patients depending on the diagnosis and the applied way of treatment in regular intervals divided into 4 groups. The estimation of character of current of a wound process was carried out by clinical, laboratory, bacteriological and tool methods. It fixed, that on a background local озонотерапии at patients faster cupping of a pain, earlier clarification of wounds from a purulent-necrotic strike and a bacterial microflora, faster occurrence of granulations and a cuticularization wound defect was observed.

Key words: pyoinflammatory diseases of soft tissues, local ozonotherapy, the modified device for a local darsonvalization.

Введение

Проблема лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, несмотря на, казалось бы, всестороннюю изученность и внедрение новых методов лечения, остается актуальной. Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей составляют 24–35% всех больных хирургического профиля, около 42% летальных исходов в хирургии связано с гнойно-воспалительными заболеваниями и развитием сепсиса [1, 2].

Основным способом лечения остается хирургический, но его эффективность не исключает поиска новых технических средств дополнительного воздействия на раневую поверхность [3–7]. В последние годы внимание многих исследователей привлекают перспективы использования озона в лечении различных воспалительных процессов, в том числе и гнойных ран, что обусловлено высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона [8–15].

Лечебные эффекты озона также используют при проведении местной дарсонвализации — метода, основанного на локальном воздействии на организм человека переменным высокочастотным импульсным током, при котором из кислорода воздуха образуется озон [16]. Однако количество его незначительно, чтобы проявить свои лечебные эффекты.

В настоящее время нет единого научно обоснованного подхода к показаниям для озонотерапии, недостаточно подобраны и обоснованы терапевтически эффективные концентрации озона и экспозиции. В литературе не было обнаружено исследований, посвященных изучению влияния озона на течение раневого процесса, а также о возможности использования аппаратов местной дарсонвализа-

ции для местной озонотерапии гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, что и определило актуальность данного исследования.

Цель работы: изучить влияние местной озонотерапии на течение раневого процесса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

Материалы и методы

Объектом наблюдения явились 174 больных, находящихся на стационарном лечении в клинике кафедры хирургических болезней № 1 на базе отделения гнойной хирургии Учреждения «Гомельская центральная городская клиническая больница». Из них: 115 составили больные с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (ОГВЗМТ) и 59 — больные с хроническими гнойно-некротическими поражениями мягких тканей (ХГНПМТ). Все больные в зависимости от примененного способа лечения и диагноза были разделены на 4 группы: две группы («основная 1» и «сравнение 1») составили больные с ОГВЗМТ. Остальные две группы больных («основная 2» и «сравнение 2») составили пациенты с ХГНПМТ.

Выделенные группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, параметрам гнойно-воспалительного процесса и нозологической структуре патологии. Изучение материала показало, что ОГВЗМТ чаще регистрировались у больных в возрасте до 60 лет (84%), $p < 0,05$, с небольшой разницей по возрастным группам ($p > 0,05$), средний возраст составил $41 \pm 17,7$ лет. Мужчины составили 48%, женщины — 52%.

ХГНПМТ наблюдались чаще ($p < 0,05$) в возрасте 50–80 лет (76%), средний возраст составил $61 \pm 13,1$ год. Мужчины составили 54%, женщины — 46%.

Структура патологии у больных ОГВЗМТ распределялась следующим образом (таблица 1): 85 (73,9%) — абсцессы и флегмоны различной локализации, 9 (7,8%) — панариций, 7 (6,1%) — нагноившиеся гематомы, 7 (6,1%) — мастит, 6 (5,2%) — парапроктит, гнойные раны различной ло-

кализации — 3 (2,6%). Группа «основная 1» включала 55 больных с ОГВЗМТ, которым в комплексном лечении применялся метод локальной озонотерапии. Группа «сравнение 1» была представлена 60 больными, которые получали традиционное лечение.

Таблица 1 — Распределение пациентов групп «основная 1» и «сравнение 1» в зависимости от формы и локализации гнойного очага

Форма и локализация гнойного очага	Количество пациентов в группах			
	абсолютное		%	
	«основная 1»	«сравнение 1»	«основная 1»	«сравнение 1»
АБСЦЕССЫ:	27	38	49,1	63,3
ягодица	10	8	18,2	13,3
бедро	2	7	3,6	11,7
голень	2	2	3,6	3,3
стопа	3	3	5,5	5,0
туловище	3	4	5,5	6,7
голова, шея	1	8	1,8	13,3
плечо	4	—	7,3	—
предплечье	—	2	—	3,3
кисть	1	—	1,8	—
п/о рубец	1	4	1,8	6,7
ФЛЕГМОНЫ:	10	8	18,2	13,3
бедра	—	1	—	1,7
голени	2	2	3,6	3,3
стопы	1	4	1,8	6,7
предплечья	4	—	7,3	—
кисти	3	1	5,5	1,7
ПАНАРИЦИЙ:	5	4	9,1	6,7
ПАРАПРОКТИТ	2	4	3,6	6,7
МАСТИТ	5	2	9,1	3,3
НАГНОИВШАЯСЯ ГЕМАТОМА	4	3	7,3	5,0
ГНОЙНАЯ РАНА	2	1	3,6	1,7
Итого	55	60	100	100

Остальные две группы больных составили пациенты с ХГНПМТ (таблица 2). Из них больных с инфицированными трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии было 23 (39,0%), с гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета — 12 (20,3%), трофическими язвами при хронической артериальной и нейротрофической недостаточности — 10 (17,0%), инфицированными вялогранулирующими

ранами различной локализации — 14 (23,7%). Преобладала дистальная локализация гнойно-некротического процесса (голень — 49,1%, стопа — 35,6%). Эти больные были равномерно разделены на группу «основная 2» — 30 пациентов, получавших в комплексном лечении местную озонотерапию, и группу «сравнение 2» — 29 больных, лечение которых происходило традиционными методами.

Таблица 2 — Распределение пациентов групп «основная 2» и «сравнение 2» в зависимости от формы и локализации гнойного очага

Форма и локализация гнойного очага	Количество пациентов в группах			
	абсолютное		%	
	«основная 2»	«сравнение 2»	«основная 2»	«сравнение 2»
<u>Инфицированная трофическая язва:</u>	23	22	76,6	75,9
Венозной этиологии:				
голени	11	10	36,7	34,5
стопы	1	1	3,3	3,4
Ишемическая:				
голени	3	2	10,0	6,9
стопы	1	1	3,3	3,4
На фоне сахарного диабета:				
голени	—	2	—	6,9
стопы	4	6	13,3	20,1
Нейротрофическая:				
стопы	3	—	10,0	—
<u>Вялогранулирующая гнойная рана:</u>	7	7	23,3	24,1
туловища	1	3	3,3	10,3
бедра	3	2	10,0	6,9
голени	—	1	—	3,4
стопы	3	1	10,0	3,4
Итого	30	29	100	100

Группы больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей были сопоставимы по видовому спектру и степени обсемененности гнойного очага патогенной микрофлорой. В исследуемой группе основным возбудителем острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей явился золотистый стафилококк, который был выявлен при посеве отделяемого из ран у 30 (42,9%) больных. Гемолитический стрептококк был выделен у 7 (10,0%) больных. Грамотрицательная флора высевалась в 21 (30,0%) случае, из которых кишечная палочка выделена у 11 (15,7%), протей — у 3 (4,3%), сине-гнойная палочка — у 5 (7,1%), клебсиелла — у 2 (2,9%) пациентов. У 12 больных (17,1%) посевы были отрицательными. Это можно объяснить наличием L-форм бактерий, которые при обычных бактериологических методах исследования выделены быть не могут, либо нарушением правил забора и транспортировки патологического материала.

У абсолютного большинства больных исследуемой группы (94,5%) имелась обсемененность гнойной раны, превышающая «пороговый» уровень ($>10^5$ микробных тел на 1 г ткани). Примерно у одной трети больных (30,83 %) степень обсемененности раны была наибольшей и соответствовала 5×10^8 .

Методы лечения больных

Традиционное лечение больных групп сравнения заключалось в следующем: вскрытие гнойного очага, удаление патологического содержимого и иссечение нежизнеспособных тканей, промывание полости антисептиками (3%-ный раствор перекиси водорода, 0,5%-ный раствор хлоргексидина) с последующим адекватным дренированием. В дальнейшем проводились ежедневные перевязки с растворами антисептиков (0,5%-ный раствор хлоргексидина и др.) и антибактериальными мазями на полиэтиленоксидной основе («Левомеколь» и др.). По показаниям применяли антибиотики и один из мето-

дов физиотерапевтического воздействия (УВЧ, УФО, лазеротерапия, магнитотерапия).

У больных основных групп традиционные лечебные мероприятия дополняли локальной озонотерапией с помощью модифицированного аппарата местной дарсонвализации «Блик» (таблица 3). Метод заключался в ежедневной локальной обработке очага поражения газообразной озono-кислородной смесью в концентрации 15 мг/л под «колпа-

ком» продолжительностью 20 минут. Лечение проводили до появления отчетливых местных признаков перехода раневого процесса во II фазу течения. После этого при бактериологически подтвержденной деконтаминации раны до уровня ниже критического снижали концентрацию озона в газовой фазе до 5 мг/л и к лечению добавляли аппликации на раневую поверхность озонированного облепихового масла.

Таблица 3 — Комплекс лечения ГВЗМТ с применением местной озонотерапии

Фаза раневого процесса	Условия выбора	Лечебные меры	Конц. озона, мг/л	Кратность процедур
I фаза — воспаление	1. Контаминация раны выше критической (10^6); 2. Обильная экссудация; 3. Обширные некрозы; 4. Выраженные признаки воспаления.	1. Аэрация раны газовой смесью O_2/O_3	15	ежедневно
II фаза — регенерация	1. Грануляция и эпителизация; 2. Контаминация раны ниже критического уровня; 3. Отсутствие воспаления.	1. Аэрация раны газовой смесью O_2/O_3 ; 2. Аппликация на рану озонированного облепихового масла	5	ежедневно

Методы исследования

Оценка характера течения раневого процесса осуществлялась клиническими, лабораторными, бактериологическими и инструментальными методами.

При клинической оценке течения раневого процесса учитывали основные местные и общие проявления клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Оценивали сроки нормализации температуры тела, нормализации формулы крови, уровня лейкоцитоза. Со стороны раны оценивали сроки исчезновения болевого синдрома, местного отека и гиперемии, раневой экссудации. Также оценивали сроки наступления некролиза, появления полноценной грануляционной ткани и краевой эпителизации.

Для получения объективных показателей заживления ран у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей по типу вторичного натяжения был использован планиметрический метод Л. Н. Поповой, основанный на регистрации скорости уменьшения раневой поверхности во времени. Площадь раны определяли с помощью электронного анализатора изображения — программы Scion Image For Windows, версии 4.0.3.2 (Scion Corporation).

Бактериологические исследования включали посев отделяемого ран на питательные среды с последующей идентификацией микроорганизмов и определением уровня микробной обсемененности ран. Бактериологические посеvy отделяемого из ран выполняли в 1, 3, 5 сутки у больных ОГВЗМТ и на 1, 5, 10 сутки у больных ХГНПМТ.

Для цитологического исследования ран был использован метод мазков-отпечатков по М. П. Покровской и М. С. Макарову [17]. Цитологические исследования проведены на 1, 3, 5, 7 сутки больным с ОГВЗМТ и на 1, 3, 5, 10, 15 сутки — с ХГНПМТ.

Цифровой материал обработан статистически с помощью программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft Inc.) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Изучение интенсивности болевого синдрома у больных ОГВЗМТ по 10-бальной визуально-аналоговой шкале показало, что на фоне озонотерапии вдвое быстрее происходило купирование болевого синдрома, чем при традиционном лечении (таблица 4).

Таблица 4 — Интенсивность болевого синдрома у больных ОГВЗМТ (по 10-бальной визуально-аналоговой шкале)

Группы больных	Интенсивность боли в процессе лечения			
	1 сут.	3 сут.	5 сут.	7 сут.
«Основная 1»	7,5 ± 1,1	2,9 ± 0,7*	0	0
«Сравнение 1»	8,4 ± 1,5	5,8 ± 0,8*	4,1 ± 0,7*	0

Примечание: * — различия в группах статистически значимы ($p < 0,05$)

У больных основной группы уже ко 2–3 суткам лечения интенсивность боли снизилась в среднем с $7,5 \pm 1,1$ до $2,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), а их купирование отмечено к 4–5 суткам, в то время как у больных группы сравнения на 2–3 сутки болевой синдром уменьшился с $8,4 \pm 1,5$ только до $5,8 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$) и

полностью ликвидирован лишь к 6–7 суткам. Так как целенаправленная анальгетическая терапия не применялась, это позволило говорить о местноаналгезирующих свойствах озона.

Оценка клинических показателей течения раневого процесса у больных ГВЗМТ отражена в таблице 5.

Таблица 5 — Клинические показатели течения раневого процесса (сутки, $M \pm m$) в исследуемых группах

Клинические и лабораторные показатели	(a) ОГВЗМТ		(b) ХГВЗМТ	
	группа «основная 1»	группа «сравнение 1»	группа «основная 2»	группа «сравнение 2»
Купирование отека*	4,1 ± 1,7	8,3 ± 2,5	6,2 ± 1,7	13,3 ± 2,6
Купирование гиперемии*	3,1 ± 1,5	6,6 ± 2,3	7,7 ± 1,4	13,8 ± 2,7
Прекращение экссудации*	5,1 ± 1,9	8,6 ± 2,6	9,5 ± 2,3	16,1 ± 2,8
Некролиз*	5,4 ± 2,1	8,7 ± 1,9	11,4 ± 2,3	15,1 ± 3,1
Появление грануляций*	5,7 ± 1,8	9,4 ± 2,7	12,6 ± 2,9	16,4 ± 3,1
Краевая эпителизация*	6,1 ± 2,2	10,1 ± 3,8	13,7 ± 3,2	19,5 ± 5,3
Нормализация температуры тела	3,3 ± 1,6	5,5 ± 1,9	—	—
Лейкоцитоз	6,2 ± 2,1	7,6 ± 1,8	—	—
Нормализация формулы крови	6,7 ± 2,2	7,9 ± 2,5	—	—
Срок лечения*	7,3 ± 3,1	10,5 ± 4,7	14,7 ± 4,1	21,0 ± 8,1

Примечание: * — различия в группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы, такие клинические показатели, как купирование отека, гиперемии, экссудации, наступление некролиза, появления грануляций и эпителизации наблюдались в основных группах раньше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

Сроки стационарного лечения пациентов были уменьшены с $10,5 \pm 4,7$ до $7,3 \pm 3,1$ дней при ОГВЗМТ и с $21,0 \pm 8,1$ до $14,7 \pm 4,1$ дней при ХГВЗМТ.

При изучении динамики микробной обсемененности гнойного очага в ходе лечения выявлено, что под действием озонотерапии быстрее происходит снижение его

микробной обсемененности ниже критического уровня ($p < 0,05$).

Исходный уровень микробной контаминации ран в основной и контрольной группах составил в среднем 10^8 м.т./1 г ткани. При динамическом бактериологическом контроле в основной группе уже на 1 хирургические сутки после одного сеанса озонотерапии отмечено снижение бактериального титра раневого экссудата до 10^6 м.т./1 г ткани, а на 3 сутки после повторных озонотерапий — до 10^4 м.т./1 г ткани, что

ниже критического уровня контаминации. В то же время в контрольной группе снижение бактериальной обсемененности до аналогичного уровня достигалось в среднем лишь на 7 сутки.

Планиметрические исследования показали (таблица 6), что на фоне местной озонотерапии у больных основных групп наблюдалось более быстрое уменьшение площади ран, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 6 — Скорость уменьшения площади ран, % ($M \pm m$)

Время наблюдения, сутки	Группы больных			
	ОГВЗМТ		ХГВЗМТ	
	группа «основная 1»	группа «сравнение 1»	группа «основная 2»	группа «сравнение 2»
1	12,9 ± 1,4	12,5 ± 1,2	4,3 ± 0,4	4,9 ± 0,9
3	24,1 ± 2,7*	16,3 ± 1,5	7,2 ± 1,7	5,3 ± 0,6
5	33,1 ± 1,5*	21,6 ± 1,3	12,7 ± 1,4*	8,8 ± 1,7
7	25,1 ± 1,9*	15,3 ± 1,6	15,5 ± 1,3*	11,1 ± 0,8
10	—	—	17,4 ± 1,3*	12,1 ± 1,1
14	—	—	14,6 ± 1,9*	11,4 ± 1,2

Примечание: * — различия в группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Проведенные цитологические исследования показали, что процесс регенерации при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях протекает по общепатологическим законам и характеризуется деструктивно-воспалительной, воспалительной, регенераторно-воспалительной и регенераторной фазами клеточной воспалительной реакции. У больных основной группы и группы сравнения сохранялись общие фазы клеточных реакций, однако процесс регенерации протекал с разной скоростью. Увеличение процента фагоцитирующих лейкоцитов, снижение содержания в цитограммах лимфоцитов на 5 сутки наблюдения и рост процента фибробластов у больных основной группы свидетельствуют о стимуляции иммунобиологических показателей и более раннем переходе больных основной группы в фазу регенераторно-воспалительных изменений. Снижение числа нейтрофильных лейкоцитов на 7 сутки наблюдения и значительный рост процента фибробластов отражает процессы, характеризующие регенераторную фазу воспаления, которая у больных основной группы наступает раньше.

Изучение цитограмм группы больных с ХГНПМТ показало: начиная с 5 суток наблюдения у больных основной группы значительно уменьшается количество дегенерирующих лейкоцитов, лимфоцитов, гистиоцитов, что характеризует снижение степени выраженности хронической воспали-

тельной реакции. Увеличение на 10 сутки наблюдения процентного содержания фиброцитов и фибробластов у больных основной группы отражает процессы формирования и созревания грануляционной ткани.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований было отмечено положительное влияние местной озонотерапии на течение раневого процесса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, что можно отразить в следующих выводах:

1. Разработана методика местной озонотерапии гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей с помощью модифицированного аппарата местной дарсонвализации «Блик», которая учитывает свойства озона и фазы течения раневого процесса.

2. Проведенные исследования показали, что местная озонотерапия оказывает положительное влияние на течение раневого процесса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, что выражается в быстром купировании болевого синдрома, более раннем очищении ран от бактериальной микрофлоры и гнойно-некротического налета, раннем купировании местных симптомов воспаления, скором появлении грануляций и эпителизации раневого дефекта. На фоне местной озонотерапии сроки стационарного лечения пациентов с ОГВЗМТ уменьшились с $10,5 \pm 4,7$ до $7,3 \pm 3,1$ койко-дней, а у больных с ХГНПМТ — с $21,0 \pm 8,1$ до $14,7 \pm 4,1$ койко-дня.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. — Витебск: ВГМУ, 2004. — 510 с.
2. Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infection in clean elective breast surgery / R. Gupta [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. — 2000. — № 26. — P. 363–366.
3. Местное применение низкоэнергетической воздушной и аргоновой плазмы в лечении гнойных ран и трофических язв / В. И. Хрупкин [и др.] // Вестн. хирургии. — 2001. — Т. 160, № 2. — С. 39–45.
4. Андрунович, Ф. Ф. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей криоспленоперфузатом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.27) / Ф. Ф. Андрунович. — Ижевск, 2000. — 26 с.
5. Васина, Т. Н. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т. Н. Васина // Антибиотики и химиотерапия. — 1996. — Т. 41, № 4. — С. 63–64.
6. Влияние фотодинамического воздействия на раневую микрофлору / У. М. Корабаев [и др.] // Клинич. геронтология. — 2001. — № 5–6. — С. 14–16.
7. Воленко, А. В. Перспективы и возможности профилактического промывания хирургических ран пульсирующими струями жидкости под давлением / А. В. Воленко // Хирургия. — 1998. — № 4. — С. 46–50.
8. Мукобенов, С. Х. Озонотерапия в комплексном лечении инфекционных осложнений в абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С. Х. Мукобенов; Рос. гос. мед. ун-т. — М., 2004. — 26 с.
9. Крылов, М. Д. Озонотерапия в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / М. Д. Крылов; Рос. науч. центр хирургии РАМН. — М., 2001. — 25 с.
10. Муратов, И. Д. Использование озона для местного лечения гнойно-воспалительных процессов / И. Д. Муратов // Детская хирургия. — 2005. — № 1. — С. 50–53.
11. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. — М: НПЦ Озонотерапии, 2003. — 58 с.
12. Кутубидзе, Р. А. Применение озонированной воды в комплексе лечения хирургической инфекции у детей / Р. А. Кутубидзе, В. В. Талаквдзе // Детская хирургия. — 2003. — № 2. — С. 16–18.
13. Газин, И. К. Озонированный физиологический раствор в интенсивной терапии больных сахарным диабетом, осложненным гнойной инфекцией / И. К. Газин, Н. И. Атясов // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — № 3. — С. 56–57.
14. Кошелева, И. Кислородно-озоновая терапия / И. Кошелева, П. Морозов, Л. Смирнова // Врач. — 2005. — № 3. — С. 47.
15. Voci V. Oxygen-ozone therapy: A critical evaluation. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht / V. Voci. — Boston — London, 2002. — P.4 40.
16. Улащик, В. С. Основы общей физиотерапии / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. — Минск-Витебск, 1997. — С. 93–97.
17. Фенчин, К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. — К.: Здоров'я, 1979. — 173 с.

Поступила 26.03.2007

УДК 616.36.-08:652

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен аналитический обзор литературы по изучению эффективности использования разных групп гепатопротекторов. Приведены варианты классификаций, клиническая фармакология современных гепатопротекторов. Проведен анализ эффективности препаратов новых групп.

Ключевые слова: гепатопротекторы, гепатиты, заболевания печени.

THE MODERN ASPECTS OF HEPATOPROTECTOR THERAPY
IN LIVER DISEASES

A. I. Romanova, E. L. Krasavtsev

Gomel State Medical University

The analytical review of references on the effectiveness of hepatoprotectors of different groups was made. The various classifications and clinical pharmacology of hepatoprotectors were reviewed. The analysis of preparations effectiveness of new groups was done.

Key words: hepatoprotectors, hepatitis, liver diseases.

Печень вовлечена во многие патологические процессы, и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы. Современная гепатология оснащена богатым арсеналом лекарственных средств, используемых для лечения острых и хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Основные принципы лечения заболеваний печени

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений используются лекарственные препараты, которые условно можно разделить на следующие группы [1]:

1) средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены);

2) средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);

3) желчегонные средства;

4) противовирусные и антимикробные средства;

5) иммуномодуляторы;

6) противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные);

7) ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков;

8) гепатопротекторы;

9) антиоксиданты.

В целом ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу оказывающих избирательное действие на печень — гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Группа гепатопротек-

торов весьма гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. Отношение к гепатопротекторам в медицинской среде варьирует от полного неприятия до рассмотрения в качестве базисных препаратов при любом заболевании печени. Границы их применения до сих пор не очерчены. [2]. В клинической практике прежних лет в качестве средств патогенетической терапии применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. Вместе с тем широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии гепатитов с использованием гепатопротекторов. Лекарственная терапия больных, имеющих патологию печени, должна всегда быть максимально экономной. В каждом случае необходимо сопоставлять степень необходимости назначения препарата и потенциальную опасность его побочного действия. При лечении больных с заболеваниями печени полипрагмазия является крайне нежелательной, а назначаемые дозы, как правило, не должны превышать средних терапевтических и курсовых.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig [цит. из 1]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за

счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств. В целом в настоящее время преобладает использование средств растительного происхождения (до 54%), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органо-препараты и препараты аминокислот — 30% от общего количества «истинных» гепатопротективных препаратов. В настоящее время существует несколько классификаций гепатопротекторов. Так, по известному механизму действия их делят на 11 групп [6]:

1. Препараты, восстанавливающие целостность мембран гепатоцитов: препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

2. Препараты альфа-липоевой кислоты: липоевая кислота, тиогамма, эспа-липон, берлитион, тиоктацид.

3. Растительные антиоксиданты, содержащие гликозиды, флавоноиды: силимарин, легалон, карсил, силибор, гепабене, масло расторопши.

4. Растительные антиоксиданты с полифенольными комплексами: масло облепихи, фламин, тыквеол, хофитол, ЛИВ-52.

5. Стимуляторы метаболических процессов в печени: гептрал, дипромоний, метионин, пангамат кальция, рибоксин.

6. Препараты с антиоксидантной, антигипоксической и метаболической активностью: мексидол.

7. Витамины и микроэлементы с антиоксидантной активностью: токоферол, аскорбиновая кислота, селенит натрия.

8. Препараты, нормализующие детоксикационную функцию печени: гепа-мерц, гепасол.

9. Препараты, нормализующие процесс желчеобразования и желчеотделения: урсосан, урсофальк.

10. Энтеросорбенты: активированный уголь, полифепан, ультраадсорб, лакто-фильтрум, фильтрум.

11. Препараты системной энзимопатии: вобэнзим, флогэнзим.

По содержанию химических веществ гепатопротекторы можно разделить на [5]:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор.

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды

других растений: хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).

3. Органо-препараты животного происхождения: сирепар, гепатосан.

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир.

5. Препараты разных групп: бемитил, адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктацид), гепа-мерц (орнитин), урсодезоксиколовая кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат).

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

Все перечисленные препараты содержат в своем составе экстракт (или смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Основными эффектами силимарина (силибинина) являются: мембран-протективный, антиоксидантный и метаболический. Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени. При этом повышается сопротивляемость мембраны и снижается потеря составных веществ клетки. Кроме того, силибинин блокирует ФДЭ, что способствует замедленному распаду цАМФ, и следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Для стабилизации мембраны также имеют значение антиоксидантные и метаболические свойства силибинина. Силибинин способен блокировать соответствующие места связи ряда токсических веществ и их транспортные системы. Таков механизм действия силибинина при отравлении одним из токсинов бледной поганки — альфа-амантином. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения (дигидросукцинат натрия соль (легалон-сил)). Силибинин способен связывать радикалы благодаря фенольной структуре и прерывать процессы ПОЛ. Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию. Метаболическое действие силибинина состоит в сти-

муляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени. Силибинин не влияет на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия. При циррозе печени происходит замедление фиброобразования органа под влиянием препарата [1, 4].

Производные силимарина целесообразно применять у больных заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов холестаза может усиливаться. Длительность курса не должна превышать 4 недель, после этого при необходимости продолжать лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить препарат эссенциальных фосфолипидов. Карсил и легалон применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками. Особенностью препарата гепатофальк-планта является то, что в его состав наряду с экстрактом расторопши пятнистой входят извлечения из чистотела большого и яванского турмерика. В силу этого наряду с гепатопротекторным препаратом оказывает желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие, снижает насыщенность желчи холестерином, обладает антибактериальными свойствами. Применяют его при острых и хронических гепатитах, жировом гепатозе, циррозе печени, токсических поражениях печени.

Близким по свойствам является препарат гепабене, который состоит из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной. Последняя оказывает спазмолитическое действие. Применяют препарат при хронических гепатитах и циррозах печени, жировой дистрофии органа, токсико-метаболических поражениях органа, в том числе ксенобиотиками [1, 5].

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений

Цианиданол-3 (катерген) представляет собой тетра-гидрокси-5,7,3,4-флаванол-3. Яв-

ляется полусинтетическим флавоноидным производным растительного происхождения и по химической структуре весьма близок к кверцетину и рутину, а также к силибинину. Полагают, что механизм гепатопротекторного действия обусловлен связыванием токсичных свободных радикалов и стабилизацией клеточных мембран и лизосом (что свойственно и другим флавоноидам). Кроме того, под влиянием катергена происходит стимуляция биосинтеза АТФ в печени, тем самым облегчается протекание биохимических реакций, связанных с затратой энергии и фосфорилирование в печени. Катерген обладает мембраностабилизирующим действием, уменьшая проницаемость клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений, транспортируемых путем свободной и обменной диффузии. Клиническое применение катергена при лечении острых и хронических заболеваний печени различной этиологии указывает на эффективность препарата не только в отношении снижения уровня холестаза, но и в отношении снижения активности трансаминаз. Применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, включая алкогольные поражения печени. При применении катергена у больных хроническими паренхиматозными заболеваниями печени эффект препарата может быть недостаточным. Применяют препарат длительно (продолжительность курса около 3 мес) [1, 5].

Хофитол — препарат, одна ампула которого содержит 0,1 г очищенного экстракта листьев артишока в изотоническом растворе. Основное гепатопротекторное и желчегонное действие обусловлено наличием в экстракте фенольного соединения цинарина в сочетании с фенолокислотами. Кроме того, содержит каротин, витамины С, В1, В2, инулин. Влияет на функциональную активность печеночных клеток, стимулирует выработку ферментов; этим объясняется влияние препарата на липидный, жировой обмен, повышение антитоксической функции печени. Хофитол снижает уровень холестерина в крови при исходной гиперхолестеринемии, оказывает желчегонное действие за счет умеренного холеретического и слабого холекинетического эффекта. Применяют при токсических гепатитах, циррозе печени. Препарат малотоксичен [1, 5].

ЛИВ-52 (гепалив) содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине. Считается, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Действует как лечебное или профилактическое средство. Усиливает внутриклеточный обмен веществ и стимулирует регенерацию. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В силу этого препарат возможно рекомендовать в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и преобладают явления синтетической недостаточности органа [4].

3. Органопрепараты животного происхождения

Сирепар представляет собой гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота, содержащий в 1 мл 10 мг цианокобаламина. Репаративное действие препарата, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов, и, возможно, фрагментов ростовых факторов печени. Препарат способствует регенерации паренхимы печени, оказывает детоксикационное действие. Сирепар не следует назначать больным с активными формами заболеваний печени, так как в этом случае могут возрастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. Назначается при хронических гепатитах и циррозах печени, токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени [4].

Новым направлением в терапии заболеваний печени стало использование изолированных гепатоцитов, полученных на основе сублимационной сушки клеток печени донорских животных (гепатосан). Механизм действия препарата имеет 2 фазы: кишечную, в которой препарат оказывает детоксикационное действие за счет сорбции токсических продуктов в кишечнике, и метаболическую (гепатопротективную), в ходе которой гепатоциты разрушаются, а продукты их деградации всасываются и действуют уже как протекторы на уровне клеток печени, восстанавливая функциональную активность гепатоцитов. Препарат способен ограничивать явления цито-

лиза, усиливать белковосинтетическую способность печени. Использование гепатосана в комплексном лечении активных, декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности оказывает детоксикационный эффект и способствует ускорению репаративных процессов [5].

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Для понимания механизма их защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 2/3 (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Физиологические функции ЭФЛ заключаются в поддержании текучести и репарации мембран, в антиоксидантном действии, в защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, в замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы, что лежит в основе антифибротического эффекта [2]. Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дифосфо-леоил-фосфатидилхолин, синтез которого человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации располо-

женных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Гепатозащитное действие ЭФЛ основывается, очевидно, также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Однако, очевидно, не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [1, 5].

Прототипом соединений, содержащих субстанцию ЭФЛ, является препарат эссенциале, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты и витамины. Не так давно на рынке появился эссенциале Н, который содержит только субстанцию ЭФЛ высокой степени очистки. В клинической практике эссенциале используется по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). В гепатологии эссенциале назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Его также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. В то же время применение эссенциале при активных гепатитах требует известной осторожности, т. к. в ряде случаев может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Близким по составу и свойствам к эссенциале является препарат эссливер, содержащий кроме субстанции эссенциальных фосфолипидов лечебные дозы витаминов (В1, В2, В6, В12, токоферол и никотинамид), что обеспечивает препарату широкий спектр терапевтических свойств.

Действие компонентов препарата направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Применяется препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе [1–3, 5, 7].

Следует отметить, что основные показания для применения препаратов ЭФЛ — это алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза и хронического гепатита, неалкогольный стеатогепатит, хронические вирусные гепатиты, а также лекарственные и токсические повреждения печени. На фоне применения ЭФЛ быстрее купируется «синдром правого подреберья», диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, снижается активность трансаминаз [2].

5. Препараты разных групп

Механизм действия бемитила заключается в активации синтеза РНК, а затем белков в различных клетках. Под влиянием препарата усиливается синтез белков — ферментативных, структурных, белков, имеющих отношение к иммунной системе. Усиление образования митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Поддержание высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности бемитила. Препарат усиливает синтез антиоксидантных ферментов и обладает достаточно выраженной антиоксидантной активностью. Дополнительный компонент в механизм гепатопротекторного действия препарата вносит его иммуномодулирующий эффект, заключающийся в нормализации гуморального и, преимущественно, клеточного звеньев иммунитета. Применение бемитила в комплексной восстановительной терапии гепатитов и цирроза печени приводит к ускорению как клинического выздоровления, так и восстановления физической работоспособности реконвалесцентов. Отмечено также позитивное влияние препарата на показатели цитолитическо-

го и мезенхимально-воспалительного синдромов. Важной особенностью препарата является его выраженное влияние на протеин-синтетическую и глюкостатическую функции печени [2, 4, 5].

S-аденозил-L-метионин (гептрал) играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования, где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Адеметионин достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Следует, однако, отметить, что максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Принимается препарат между приемами пищи. Применяют при острых и хронических гепатитах, циррозе печени. Наиболее убедительные клинические результаты применения этого препарата получены при алкогольной болезни печени и холестатических заболеваниях печени. Кроме гепатопротективных свойств адеметионин обладает также антидепрессивным эффектом, механизм которого остается неясным. Антидепрессивная активность появляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения. Побочные эффекты при применении адеметионина незначительны: у некоторых больных отмечаются слабо выраженные неприятные ощущения в эпигастрии, которые, как правило, не служат поводом для отмены препарата [1, 5].

L-орнитин-L-аспартат (гепатил) — достаточно новый препарат для лечения болезни печени, регулирующий обмен веществ в печеночных клетках. Среди множества средств метаболического лечения нарушений, связанных с развитием пече-

ночной энцефалопатии, гепатил занял устойчивую позицию. Гепатил относится к препаратам, лечебный эффект которых реализуется посредством активации, восстановления и регуляции метаболических реакций, лежащих в основе патогенеза значительного числа заболеваний печени [8]. В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты — аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах:

1) орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);

2) орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);

3) аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);

4) аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях [5, 8].

Таким образом, орнитин и аспартат усиливают метаболизм аммиака как в печени, так и в головном мозге. Орнитин и аспартат, составляющие основу гепатила, являются субстратами для образования глутаминовой кислоты и глутамина в поврежденных гепатоцитах. Система глутаминовая кислота — глутамин необходима для нейтрализации значительной части аммиака, представляющего собой церебротоксическое соединение. Связывание аммиака происходит с обязательным участием фермента — орнитиновой карбанилтрансферазы, образующейся за счет орнитина.

Весь процесс связывания аммония происходит в два этапа: предварительный и окончательный. На предварительном этапе, происходящем в гепатоцитах, нейротоксический аммоний связывается с глутаминовой кислотой, превращаясь в нетоксическую транспортную форму — глутамин. Для осуществления синтеза глутаминовой кислоты в реакцию включается аспаргиновая кислота, используемая в синтезе лимонной кислоты. Кроме того, аспаргиновая кислота принимает участие в удалении аммония.

Окончательный этап связывания токсического аммония происходит с участием второго компонента гепатила — орнитина.

Основной метаболической функцией орнитина в организме является конверсия аммония в мочевины путем включения орнитина в качестве субстрата в цикл аспаргиновой кислоты.

Таким образом, прямые метаболические эффекты гепатита следует связывать со стимуляцией регенерации печени, энергетическим обеспечением гепатоцитов и детоксикацией аммиака [8].

Выявлено положительное воздействие гепатита на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Способствует нормализации КОС организма, выработке инсулина и соматотропного гормона. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате алкоголизма и наркомании, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени. Продолжительность курса лечения определяется динамикой концентрации аммиака в крови и состоянием больного. Курс лечения можно повторять каждые 2–3 месяца [1, 5, 8].

Урсодоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека лишь 4%. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, снижает холестаза-опосредованную иммуносупрессию. Определенное влияние придается и положительному холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. УДХК обладает антиоксидантным действием, снижая оксидативную активацию купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами. В настоящее время назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом вне зависимости от этиологии. О дозировке УДХК

существует единое мнение, которое состоит в том, что суточные дозы препарата, эффективные при холестазе, не отличаются от доз, применяемых для растворения желчных камней, и составляют 8–15 мг/кг массы тела больного. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах (включая аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации печени), гепатопатии беременных [1, 2, 5].

Кислота альфа-липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. По экспериментальным данным, липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение альфа-липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса (реперфузионные повреждения органов, диабет, катаракта, радиационные повреждения). Применяют альфа-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени [4].

Нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, калия оротат, натрия нуклеинат, рибоксин). Значение этой группы препаратов в настоящее время незначительно вследствие их относительно невысокой эффективности, однако они иногда еще продолжают применяться при различной патологии печени благодаря низкой токсичности и малой стоимости [4].

Рибоксин — является пуриновым производным. Проникая через клеточную мембрану, фосфорилируется, превращаясь в инозиновую кислоту, которая является общим предшественником адениловых и гуаниловых нуклеотидов. Благодаря этому рибоксин обеспечивает создание основы для образования в ходе окислительного и субстратного фосфорилирования основных макроэргов (улучшается течение энергоза-

висимых реакций и реакций синтеза, активируется тканевое дыхание, оптимизируется утилизация лактата и пирувата), формирование пула пуриновых нуклеозидов, который используется в синтезах РНК и ДНК (ускоряются процессы регенерации и адаптивного синтеза). При лечении рибоксином заболеваний печени действие препарата проявляется в уменьшении нарушений метаболической и антитоксической функций, в ускорении регенерации ткани печени. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени [4].

Калия оротат — является единым биохимическим предшественником всех пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот. В отличие от рибоксина не содержит остатка рибозы и требует привлечения пентозофосфатного цикла для образования оротидин-5-фосфата, который непосредственно идет на синтез пиримидиновых нуклеотидов. При этом, однако, расходуется значительное количество энергии АТФ (что можно компенсировать одновременным назначением рибоксина). Калия оротат облегчает создание фонда пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для оперативных синтезов РНК (а следовательно, и белка) и редупликации ДНК. При патологии печени препарат наибольшее действие оказывает на протеинсинтетическую функцию, способствует скорейшему восстановлению участия органа в пигментном обмене, сокращается длительность желтушного периода. Дезинтоксикационное действие препарата, однако, нередко оказывается недостаточным. Практически не влияет на процессы холестаза. Назначают, в основном, при острых вирусных гепатитах [4].

Метилурацил и пентоксил — являются аналогами пиримидиновых нуклеотидов, но они практически не включаются в обмен в качестве предшественников в синтез нуклеотидов. Действие этих препаратов реализуется благодаря блокаде фермента уридинфосфатазы, в результате чего уменьшается разрушение д-тимидинмонофосфата, лимитирующего синтез ДНК. В результате происходит стимуляция митогенеза в чувствительных клетках. Активация синтеза РНК и белка носит вторичный характер и менее выражена, чем, например, при введении рибоксина и оротата калия. При патологии печени включение в терапию метилурацила и пен-

токсила ускоряет восстановление протеинсинтетической функции печени, уменьшает симптомы интоксикации и диспепсические явления. Сокращается длительность желтушного периода и улучшается участие печени в пигментном обмене. Повышаются показатели неспецифической резистентности организма. По выраженности гепатопротекторного эффекта метилурацил превосходит пентоксил. Применяют препараты при острых вирусных гепатитах, до и после холецистэктомии (по 1,0 г 3 р/сут — 10 дней до и после операции) [4].

Таким образом, применение гепатопротекторов при поражениях печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения механизмов патогенеза. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов даже при грубом поражении паренхимы печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, Ю. Б. Гепатопротекторы: клиническая фармакология / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. — СПб. : Медицина, 2001. — 211 с.
2. Буеверов, А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов, С. Д. Подымова // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
3. Минушкин, О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечение заболеваний печени / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 55–58.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. — М. : Медицина, 1988. — 576 с.
5. Оховитый, С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С. В. Оховитый // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — № 2. — С. 150–158.
6. Ситников, И. Г. Оптимизация гепатопротективной терапии вирусных гепатитов с учетом нейромедиаторного звена патогенеза / И. Г. Ситников, В. В. Малеев, А. А. Шошин // Терапевтический архив. — 2006. — № 11. — С. 12–17.
7. Шульпекова Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 5. — С. 1–4.
8. Цыркунов, В. М. Гепатил как средство базисной метаболической терапии острых и хронических поражений печени // Медицинские новости — 2004. — № 4. — С. 11–13.

Поступила 16.05.2007

УДК 616.36-002-047.3

КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩЕЙ ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С**В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, С. В. Жаворонок,
Аль Ханса Аль-Шаби, А. В. Воропаева, Л. Г. Барри, Н. М. Голубых****Гомельский государственный медицинский университет**

Представлены результаты обследования 191 больного вирусным гепатитом С (ВГС), в том числе 15 больных острым вирусным гепатитом С (ОВГС), 176 больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), а также 85 доноров крови с использованием иммуноферментной тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С, разработанной в Гомельском государственном медицинском университете. Рассчитаны показатели специфичности и чувствительности данного метода исследования относительно выявления РНК HCV методом полимеразной цепной реакции. Показатель специфичности тест-системы по сравнению с ПЦР составил 100%, чувствительности — 98%. У 92,0% обследованных больных ХГС и у 73,3% больных ОВГС одновременно выявлялись антитела к Core, NS3 и NS4-белкам. При обнаружении анти-NS5 чаще выявлялся повышенный уровень АЛТ ($p = 0,047$).

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, HCV-инфекция, спектр антител к HCV, полимеразная цепная реакция.

THE CLINICAL APPROBATION OF ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY KIT FOR CONFIRMATION OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS DETECTION**V. M. Mitsura, E. V. Voropaev, S. V. Zhavoronok,
Al-Khansa Al-Shabi, A. V. Voropaeva, L. G. Barri, N. M. Golubych****Gomel State Medical University**

The results of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies to hepatitis C virus (HCV) spectrum in 191 patients with HCV-infection, including 176 patients with chronic hepatitis C (CHC) and 15 patients with acute hepatitis C (AHC), and in 85 blood donors with the help of ELISA kit for confirmation of antibodies to hepatitis C virus detection produced in Gomel State Medical University are represented. The sensitivity and specificity parameters of the ELISA kit were calculated in comparison with RNA HCV detection by means of polymerase chain reaction (PCR) method. The specificity was 100%, sensitivity — 98%. In 92.2% of patients with CHC and in 73.3% of those with AHC antibodies to Core, NS3 and NS4 HCV proteins simultaneously were revealed. When anti-NS5 were detected, the ALT levels were higher.

Key words: enzyme-linked immunosorbent assay, HCV-infection, antibodies spectrum to HCV, polymerase chain reaction.

Введение

Гепатит С является инфекцией, возбудитель которой распространяется среди людей почти исключительно путем алиментарной «кровяной» трансмиссии. Вирусом гепатита С (HCV) инфицировано около 3% населения Земного шара, и фактически речь идет о пандемии, которая по масштабу в 5 раз превосходит зараженность вирусом СПИДа. После резкого снижения гемотрансфузионного гепатита С (благодаря лабораторному контролю донорской кро-

ви) инфицированность поддерживается за счет парентеральных инъекций наркотиков и (в меньшей степени) других процедур, связанных с повреждением кожи и слизистых оболочек [1, 2]. HCV-инфекция относится к индикаторам социального и медицинского благополучия общества. Именно так она рассматривается в ряде документов, изданных на государственном уровне.

Считается, что около 3% населения мира инфицировано HCV [6]. В некоторых регионах мира HCV инфицировано до 5–10%

взрослого населения. В Германии наличие антител к вирусу гепатита С (анти-НСV) обнаружено у 0,63% населения, в Европе и США — у 1–2% [8, 10], а в Египте примерно 15% к общей популяции [11]. В США от последствий гепатита С ежегодно умирает 8000–10000 человек и еще около 1000 становятся реципиентами донорской печени [12].

Современные методы диагностики позволяют с высокой точностью выявлять НCV-инфекцию и следить за ее эволюцией. Это служит основой для превентивных мероприятий и антивирусной терапии.

Характерный признак гепатита С — отсроченная сероконверсия. Первые анти-НСV антитела удается обнаружить не ранее 5 недель после инфицирования (переливание зараженной крови), но сроки их появления могут быть и гораздо длиннее (30–50 недель). Спектр антител достаточно сложен, отражая эпитопную поливалентность НCV-антигенов. Динамика антител к различным антигенам (точнее их эпитопам) неодинакова, что имеет диагностическое значение [1, 3].

Констатация НCV-инфекции базируется на выявлении специфических серологических маркеров, которые наиболее часто выявляют методом иммуноферментного анализа (ИФА). Это важно не только для дифференциальной диагностики гепатита С, но и для суждения о стадии заболевания, прогнозирования его течения, оценки активности процесса и эффективности противовирусной терапии [4, 5]. Наиболее широко практикуется определение анти-НСV и отдельно антител к различным полипептидам вирусного гепатита С. Принципиальное значение имеет генодиагностика, основанная на детекции РНК НCV.

Актуальной задачей является разработка отечественных средств лабораторной диагностики, основанных на иммуноферментном анализе. Данные разработки проводились в Гомельском медицинском университете в рамках государственной научно-технической программы «Инфекции и медицинские биотехнологии» и завершились созданием иммуноферментной тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С, клиническая апробация которой представлена в данном исследовании.

Цель исследования: клиническая апробация разработанной иммуноферментной

тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С.

Материалы и методы

С целью клинической апробации и уточнения практической значимости разработанной в Гомельском государственном медицинском университете в рамках ГНТП «Инфекции и медицинские биотехнологии» иммуноферментной тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С, нами обследовано 176 больных ХГС и 15 больных ОГС, находившихся на стационарном лечении, из них 109 больным было проведено определение РНК НCV методом ПЦР, в том числе и Real Time ПЦР с количественным определением вирусной нагрузки и 55 пациентам был определен генотип вируса. Кроме того, было обследовано 85 здоровых доноров крови.

Диагноз у 189 больных (98,9%) был подтвержден обнаружением тотальных антител к НCV (анти-НСV), у 2 больных диагноз был подтвержден методом ПЦР. РНК НCV методом ПЦР определялось у 109 (у остальных данное исследование не проводилось), а также морфологическим изучением биоптатов печени у 58 больных. У всех больных отсутствовали маркеры HBV- и ВИЧ-инфекции (HBsAg и ИФА ВИЧ отрицательные).

Среди больных были 117 мужчин (61,2%) и 74 женщины (38,7%) в возрасте от 16 до 63 лет, средний возраст — $34,0 \pm 1,1$ лет.

При клиническом осмотре выявлено увеличение печени у 91 пациента (47,6%), желтушность кожи и/или склер — у 48 (25,1%), увеличение селезенки — у 11 (5,8%).

Уровень АЛТ в сыворотке крови у больных соответствовал нормальным значениям у 48 человек (25,1%), минимальной биохимической активности — у 60 (31,4%), умеренной — у 45 (23,6%), высокой — у 38 (19,9%). Билирубин сыворотки крови был повышен у 57 больных (29,8%).

Генотип вируса определялся у 55 человек, при этом генотип 1a выявлялся у 1 (2%); генотип 1b — у 31 человека (56%), 3a — у 20 больных (36%), 2 — у 1 больного (2%).

Больные ХГС получали во время нахождения в стационаре диету (стол № 5 по Певзнеру), метаболическую терапию (рибоксин, поливитамины), гепатопротекторы (эссенциале, карсил), традиционные для инфекционной гепатологии [2]. В группу не включа-

лись пациенты, которые принимали глюкокортикоидные гормоны и иммуностимуляторы.

При наличии показаний к интерферонотерапии пациентам проводились ПЦР-анализ для количественного выявления РНК HCV в сыворотке крови, определение генотипа вируса и пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата (больным ХВГ). После готовности результатов данных исследований больные осматривались консилиумом для решения

вопроса о дальнейшем лечении. Препараты α -интерферона (α -ИФН) назначались по стандартным показаниям, принятым в Республике Беларусь [7, 9].

Оценка раздельного выявления антител к белкам HCV (Core, NS3, NS4, NS5) методом ИФА проводилась в соответствии с инструкцией по применению разработанной тест-системы. Корреляции спектрального состава антител с генотипом HCV выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 — Анализ спектрального состава антител в зависимости от генотипа HCV

Наличие антител к области HCV				Генотип				
Core	NS3	NS4	NS5	1b	1 b + 3a	2	3a	1a
Да	Да	Да	Да	20 (64,51%)	2	0	17 (85%)	0
Да	Да	Да	Нет	11 (35,48%)	0	1	3 (15%)	1
Всего				31	2	1	20	1

Наиболее часто в группе лиц, позитивных по всем четырем антигенам, выявляется генотип 1b, который в то же время является наиболее часто встречаемым генотипом в популяции.

Всего из 191 обследованной сыворотки в 189 образцах ($98,95 \pm 1\%$) были выявлены антитела к Core-протеину (анти-Core), в 184 образцах ($96,3 \pm 1,3\%$) — антитела к NS3 (анти-NS3), в 169 образцах ($96,0 \pm 1,5\%$) — антитела к NS4 (анти-NS4), в 111 образцах ($58,1 \pm 3,1\%$) — антитела к NS5 (анти-NS5).

По спектру выявляемых антител к HCV больные разделились на несколько групп (таблица 2).

У большинства обследованных боль-

ных ХГС одновременно выявлялись антитела к Core, NS3 и NS4-белкам (92,0%) и в 73,3% — у больных ОГС. При этом частота выявления антител к NS5-белку при ХГС была вариабельной. У больных ХГС исследуемой группы отмечалось изолированное отсутствие анти-Core (1,1%) или анти-NS3 (2,3%). В 1 случае (0,6%) выявлялись лишь анти-NS4. Полученный результат, не подтвержденный аналогичными иммуноферментными тестами, трактуется как неопределенный и должен быть подтвержден другими методами. Следует отметить, что в данном случае результат был подтвержден выявлением РНК HCV методом ПЦР.

Таблица 2 — Наличие различных вариантов спектра антител к HCV у больных ВГС

Наличие антител к области HCV				Больные ХГС, n = 176	Больные ОГС, n = 15
Core	NS3	NS4	NS5		
Да	Да	Да	Да	105 (59,6 \pm 3,7%)	8 (53,3 \pm 2,7%)
Да	Да	Да	Нет	57 (32,4 \pm 3,5%)	3 (20 \pm 2,1%)
Да	Да	Нет	Нет	7 (4,0 \pm 1,5%)	2 (13,3 \pm 1,7%)
Да	Нет	Да	Да	4 (2,3 \pm 1,1%)	0
Нет	Да	Да	Да	2 (1,1 \pm 0,8%)	0
Нет	Нет	Да	Нет	1* (0,6 \pm 0,6%)	0
Нет	Нет	Нет	Нет	0	2 (13,3 \pm 1,7%)

* При проведении анализа на тест-системах сравнения получены негативные результаты.

У больных ХГС проведено сравнение частоты выявления анти-NS5 в зависимости от пола, возраста больных, уровней АЛТ, а также частоты выявления повышенного уровня АЛТ (более 0,20 мккат/л, что соответствует повышению в 1,5 раза от нормы) (таблица 3). Для оценки различий применялся t-критерий Стьюдента (возраст и процент повышенной АЛТ) и критерий χ^2 (пол), а также критерий Манна-Уитни для сравнения уровней АЛТ, учитывая их непараметрическое распределение (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,01$).

Как видно из таблицы 3, значимые различия в частоте выявления анти-NS5 в зависимости от пола и возраста отсутствовали ($p > 0,05$). Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5, чем при их отсутствии ($p = 0,047$ и $p = 0,001$ соответственно). Анти-NS5

могут рассматриваться как дополнительные маркеры активности процесса при ХГС.

Затем больные ХГС были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой интерферонотерапии. Контрольную группу составили 118 человек, получающих этиотропное и патогенетическое лечение (I группа). Интерферонотерапию получали 58 больных (II группа). Дальнейшее сравнение проводилось отдельно в I и II группах с целью выявить возможное влияние интерферонотерапии на некоторые показатели гуморального иммунитета. Больные II группы обследовались через 3–6 месяцев от начала интерферонотерапии.

Проведено сравнение частоты выявления различных антител к HCV у больных I и II групп с помощью t-критерия Стьюдента (таблица 4).

Таблица 3 — Сравнение частоты выявления анти-NS5 у больных ХГС, в зависимости от некоторых параметров (пола, возраста больных, уровней АЛТ)

Параметры	анти-NS5 + (n = 111)	анти-NS5 – (n = 65)	p
Пол: м/ж	74/37	36/29	0,14
Возраст, лет, M±m	35,2 ± 1,3	33,7 ± 1,8	0,25
АЛТ, мккат/л, M±m	0,57 ± 0,08	0,49 ± 0,08	0,09
% повышенного АЛТ	79,6 ± 3,8	62,5 ± 6,0	0,047

Таблица 4 — Сравнение частоты выявления антител к HCV у больных I и II групп

Группы больных	Анти-Core абс. (%)	Анти-NS3 абс. (%)	Анти-NS4 абс. (%)	Анти-NS5 абс. (%)
I гр. (n = 118)	116 (98,3 ± 1,2)	114 (96,6 ± 1,7)	112 (94,9 ± 2,0)	81 (68,6 ± 4,3)
II гр. (n = 58)	57 (98,3 ± 1,7)	57 (98,3 ± 1,7)	57 (98,3 ± 1,7)	30 (51,7 ± 6,6)
p	0,98	0,53	0,28	0,028

Значимо реже ($p = 0,028$) анти-NS5 регистрировались во II группе, значения остальных показателей в указанных группах статистически не различались ($p > 0,2$). По нашему мнению, этиотропная терапия препаратами α -ИФН подавляет вирусную репликацию, что приводит к снижению образования специфических антител. Антитела к NS5 могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса, в том числе при этиотропной терапии ХГС.

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявле-

ния анти-NS5 до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) к завершению курса лечения у больных II группы. При этом из 48 больных вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 16 (33,3%), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический неответ, ВН) — у 32 (66,7%). Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 28 из 48 больных (58,3%). Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Выявление анти-NS5 у больных II группы, в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5	
	Анти-NS5 +	Анти-NS5 –
Ответ (n = 16)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Не ответ (n = 32)	22 (68,7%)	10 (31,3%)
χ^2, p	$\chi^2 = 4,29; p = 0,038$	

Как видно из приведенных в таблице 5 данных, вирусологический ответ на интерферонотерапию значимо чаще ($p = 0,038$) ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5%), в то же время у не ответивших чаще выявлялись анти-NS5 (68,7%).

Нами подтверждается мнение, что наличие и титры антител к NS5 белку HCV могут отражать эффективность терапии α -ИФН, причем их повышенные значения характерны для лиц, не отвечающих на терапию α -ИФН [2, 3].

У 18 больных II группы определение антител к HCV проводилось в динамике: до назначения интерферонотерапии и на ее фоне (через 3–9 месяцев). У всех больных были выявлены антитела к Core-, NS3- и NS4-белкам HCV, которые сохранялись и в динамике. Антитела к NS5-белку выявлялись у 11 больных до начала терапии и сохранялись у тех же больных на фоне лечения.

Анти-HCV не выявлялись при обнаружении РНК вируса гепатита в крови лишь двух случаях (4,8%), что нужно оценивать как серонегативный период ОГС. В 9 случаях (8,4%) отмечено отсутствие РНК HCV при положительном результате ИФА. Такая картина характерна для ОГС после прекращения вирусемии (8 больных), после перенесенного ОГС (1 больной). Из 85 доноров крови у 83 получены отрицательные результаты при исследовании обоими методами. У одного донора изолированно определялись антитела к Core протеину и еще у одного — изолированно антитела к NS4. Данные результаты необходимо подтвердить с помощью других методов лабораторной диагностики.

Оценена чувствительность выявления разработанного нами диагностического теста по выявлению анти-HCV в сравнении с детекцией РНК HCV методом ПЦР. Истинно положительных результатов (ИП) — 98, ложно отрицательных (ЛО) — 9. Специфичность разработанного нами теста в

сравнении с ПЦР оценивалась по формуле [13]. Истинно отрицательных (ИО) результатов — 9, ложно положительных (ЛП) — 0. Специфичность теста = $(\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})) \times 100\% = 100\%$. По формуле [13] рассчитанная таким образом чувствительность теста = $(\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})) \times 100\%$ составила 98%.

Таким образом, при отсутствии возможности выполнения ПЦР-анализа, определение спектра антител к вирусу гепатита С может применяться для выявления инфицированности HCV.

Заключение

Таким образом, у 98,95% больных ХВГ и ОВГ выявлены антитела к Core-белку, у 96,3% — антитела к NS3, у 96,0% — антитела к NS4, у 58,1% — антитела к NS5. У большинства обследованных больных ХГС (90,6%) одновременно выявлялись антитела к Core, NS3 и NS4-белкам. При обнаружении анти-NS5 чаще выявлялся повышенный уровень АЛТ ($p = 0,047$).

В группе ХГС значимые различия в частоте выявления анти-NS5 в зависимости от пола и возраста отсутствовали ($p > 0,05$). Анти-NS5 регистрировались значимо реже ($p = 0,028$ соответственно) во II группе по сравнению с I, что свидетельствует о подавлении вирусной репликации и активности ХГС при лечении препаратами α -ИФН. Антитела к NS5 могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса при этиотропной терапии ХГС.

Вирусологический ответ на курс интерферонотерапии значимо чаще ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5%, $p = 0,038$). Антитела к NS5 могут использоваться и в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии. В динамике интерферонотерапии анти-NS5 не изменяются.

Разработанная нами тест-система позволяет выявлять антитела изолированно к отдельным полипептидам HCV, в таких случаях необходимо проводить подтвержде-

ние их выявления альтернативными методами, такими как ПЦР.

Специфичность разработанного теста по отношению к такому методу диагностики, как ПЦР составляет 100%, чувствительность — 98%, рекомендуется использовать данный метод диагностики в комплексе с ПЦР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Балаян, М. С.* Энциклопедический словарь — вирусные гепатиты / М. С. Балаян, М. И. Михайлов. — М. : Амипресс. — 1999. — 304 с.
2. Гепатит С: консенсус 2002 / Национальный институт здоровья (США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. — 2002. — № 2. — С. 3–11.
3. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса / С. Н. Соринсон [и др.] // Клиническая медицина. — 1997. — № 10. — С. 27–30.
4. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук [и др.] // Тер. архив. — 2002. — № 4. — С. 18–22.
5. Динамика антител к структурным и неструктурным белкам HCV у наркоманов с HCV-инфекцией / В. И. Лучшев [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2001. — № 6. — С. 30–32.
6. Заключение международной конференции по гепатиту С / Европейская ассоциация по изучению

печени, Париж, 1999 // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (1). — С. 9–12.

7. *Ключарева, А. А.* Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов В и С / А. А. Ключарева // Мед. новости. — 2000. — № 11. — С. 7–12.

8. *Майер, К. П.* Гепатиты и последствия гепатита (в помощь практическому врачу) / К. П. Майер. — М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. — 432 с.

9. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: Методические рекомендации / С. В. Жаворонок [и др.]. — Минск, 1998. — 52 с.

10. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И. В. Круглов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 11–16.

11. Detection of anti-hepatitis C virus antibodies in patients undergoing dialysis by utilizing a hepatitis C virus 3.0 assay: correlation with hepatitis C virus RNA / M. de Medina [et al.] // J. Lab. Clin. Med. — 1998. — Vol. 132, № 1. — P. 73–75.

12. *Terrault, N.* Interferon and hepatitis C / N. Terrault, T. Wright // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 1509–1513.

13. *Winkel, P.* The effects of time of venipuncture on variation of serum constituents / P. Winkel, BE Statland, H. Bokelund // Am. J. Clin. Pathol. — 1975. — Vol. 64. — P. 433–447.

Поступила 15.05.2007

УДК 616.931-005.1-036.83

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕМЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ РИСКА

В. Я. Латышева, А. С. Аль-Хулайди Мохамед

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены основные критерии, позволяющие среди больных с инфарктом мозга выделить группу риска по трансформации когнитивных нарушений в постинсультную деменцию и включающую умеренно выраженные когнитивные нарушения; локализацию очага в бассейне правой средней мозговой артерии и изменения некоторых показателей липидного обмена (триада критериев). Больным группы риска рекомендовано пролонгированное лечение на амбулаторно-поликлиническом и домашнем этапах.

Ключевые слова: инфаркт мозга, когнитивные функции (память, внимание, мышление), липидный обмен, магнитно-резонансная и компьютерная томография, группа риска.

PREDICTION POSTINSULT DEMENTIA IN PATIENTS RISK GROUPS

V. Ya. Latysheva, A. S. Al Khulaidi Mohamed

Gomel State Medical University

The present paper presents criteria which allow to identify risk groups including moderately expressed cognitive disorders with the localization of cerebral infarction in the right medial cere-

bral artery and some changes of lipid metabolism parameters (criteria triad), with the possible transformation of the detected disorders into stroke dementia. These patients are recommended treatment at ambulatory-polyclinical and home stages.

Key words: cerebral infarction, cognitive functions (memory, attention, thinking), lipid exchange, MRI and CT, risk group.

Введение

Значительное число неврологов расценивают когнитивные нарушения у больных с мозговым инсультом как постинсультную деменцию, считая, что деменция — это диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления, памяти и вторичными эмоциональными, поведенческими расстройствами. Причем они выражены настолько, что препятствуют профессиональной деятельности и вызывают дезадаптацию в быту [2, 3]. Вместе с тем установлено, что частота развития постинсультной деменции весьма вариабельна. Одни авторы отмечают переход когнитивных нарушений в постинсультную деменцию у 40% больных, причем у 1/3 она волнообразно нарастает, особенно у лиц с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (безынсультный тип течения), у 1/4 — проявляется и прогрессирует в условиях сочетания инсультного и безынсультного типов течения болезни [3, 5]. Согласно исследованиям других авторов, когнитивные нарушения у больных с ИМ, не достигшие деменции, колеблются от 16,8 до 31,8% [6, 10, 11]. При выявленных легких когнитивных нарушениях у 12–25% пациентов уже в течение первого года после ИМ они могут трансформироваться в деменцию, а через 4 года этот процесс наблюдается у 55–70% обследованных, причем примерно у каждого шестого инсульта имелась сосудистая или первично-дегенеративная деменция, протекающая субклинически [2, 3].

Остроумова О. Д. полагает, что частота деменции с годами у больных с ИМ увеличивается в 5–9 раз [8].

Цель работы: выделение наиболее информативных критериев для включения больных в группу риска по трансформации выявленных когнитивных нарушений в постинсультную деменцию.

Материал и методы

Обследовано 150 больных с ИМ, поступивших в остром периоде (3–4 сут) в

неврологическое отделение Гомельской городской клинической больницы № 3.

Диагностика когнитивных нарушений у обследованных больных базировалась на анализе жалоб, анамнестических сведений, объективных данных нейропсихологического тестирования, данных нейровизуализации и результатах исследования показателей липидного обмена.

Комплексное клиничко-нейропсихологическое исследование проведено с использованием разработанной карты обследования больных с ИМ, данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) с учетом шкалы Хачинского [5], методики мини-тестов «Краткой шкалы оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination — MMSE) [4]. Память изучали по методикам, предложенным Лурия А.Р. [7], и другим тестам для оценки памяти внимания, мышления [1]. Показатели липидного обмена исследовали по классическим методикам.

Проведен мониторинг всех показателей когнитивных функций при поступлении, после лечения и после медицинской реабилитации (на 3–4; 20–21; 40–45 день). Из 150 больных выделена группа риска 20 (13,3%) человек с угрозой по трансформации когнитивных нарушений в постинсультную деменцию. Распределение по возрасту следующее: 40–49 лет — 5 (25,0%) чел., 50–59 — 8 (40,0%) и 60–69 — 7 (35,0%) больных.

Ядром клинической картины ИМ и ее отличительной особенностью у больных группы риска являлись, наряду с умеренно выраженными когнитивными нарушениями, двигательные расстройства. Спектр локомоторных нарушений у этих больных был относительно стабильным как при поступлении, так и в процессе лечения. Клиническая манифестация проявлялась параличами (7 чел.) или выраженными парезами (13 больных). Отчетливая асимметрия неврологических синдромов, данные КТ и МРТ позволили верифицировать диагноз и определить локализацию ИМ.

Результаты и обсуждение

Когнитивная функция у лиц, включенных в группу риска после впервые случившегося ИМ, имела свои особенности: у этих больных определялось приобретенное снижение памяти, внимания, мышления и дефицит локомоторной функции. У

больных этой группы при поступлении когнитивные нарушения различной степени выраженности определялись уже при первой беседе, то есть на 3–4 день после ИМ, а кратковременная память была нарушена в выраженной степени у всех больных (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика степени выраженности нарушений когнитивных функций у больных группы риска при поступлении и после лечения

Параметры когнитивных функций	Число больных и процентное соотношение (степень выраженности нарушения), n/%			
	при поступлении, n = 20 чел.		после лечения, n = 20 чел.	
	умеренная	выраженная	легкая	умеренная
Память:				
кратковременная	0/0,0	20/100,0	0/0,0	20/100,0***
долговременная	7/35,0	13/65,0	2/10,0	18/90,0***
зрительная	9/45,0	11/55,0	2/10,0	18/90,0**
Внимание:				
таблицы Шульте	3/15,0	17/85,0	0/0,0	20/100,0***
просчет элементов в секторах	11/55,0	9/45,0	5/25,0	15/75,0
Мышление:				
исключение 4-го лишнего	12/60,0	8/40,0	20/100,0	0/0,0
выделение существенных признаков	11/55,0	9/45,0	20/100,0	0/0,0

Примечание: достоверность различий степени выраженности когнитивных нарушений при поступлении и после лечения: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Как следует из таблицы 1, у больных при поступлении определялась различная степень нарушения памяти, внимания и мышления: отмечалась выраженная степень снижения кратковременной (100,0%), долговременной (65,0%) и зрительной (55,0%) памяти.

Нарушение памяти носило неспецифический характер, то есть отмечалось снижение слухоречевой и зрительной памяти. При этом выраженные изменения выявлялись также при отсроченном воспроизведении предложенных рисунков, то есть при оценке долговременной памяти через 1 час. Это свидетельствовало не только о нарушении удержания следа, но и об избирательном торможении памяти по прошествии определенного времени.

Число больных с выраженной степенью снижения внимания отличалось до и после лечения по различным тестам, преимущественно, по просчету элементов в секторах и таблицам Шульте (45,0–85,0% соответственно). После лечения выраженных нарушений внимания не выявлялось. Мышление

также было изменено у обследованных больных (выраженная степень — у 40,0 и 45,0%) в зависимости от изучаемого теста.

После лечения отмечалась стабилизация или незначительное ухудшение некоторых параметров когнитивных функций, изменения которых были выявлены при поступлении.

Следует отметить, что после лечения у больных на фоне изменения суммарного, умеренно выраженного снижения показателей шкалы Хачинского ($7,12 \pm 0,92$), мини-тестов MMSE ($23,07 \pm 1,13$), памяти и внимания только мышление было изменено в легкой степени. Нормальных величин ни один из показателей когнитивных функций не достиг, что послужило основанием к включению этих больных в группу риска по прогнозируемой трансформации когнитивных нарушений в постинсультную деменцию.

При оценке когнитивных нарушений в зависимости от бассейна ИМ установлено, что преимущественно более выраженные нарушения когнитивных функций выявлялись при поражении подкорковых структур в бассейне

правой средней мозговой артерии (у 13 чел. — 65,0%). Это проявлялось умеренно выраженным снижением кратковременной памяти (65,0%), внимания — по таблицам Шульце (65,0%), замедлением мышления по обоим проводимым тестам (35,0%).

Полученные результаты обусловлены различными структурными изменениями головного мозга вследствие ИМ. Можно полагать, что инфаркты в зоне кровоснабжения головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии в большей степени вызывали нарушение таламо-кортикальных связей и процессов активации. Это сопровождалось общей дезорганизацией мозговой деятельности и вторичным снижением когнитивных функций при локализации процесса в правом полушарии головного мозга.

Менее выраженное нарушение мышления у всех обследованных как при поступлении, так и после лечения возможно было обусловлено относительной сохранностью коры лобных долей и ассоциативных связей между различными отделами коры головного мозга, а также ее связей с ретикулярной формацией [7, 9].

Комплекс нарушений таких высших мозговых функций как память, внимание у больных этой группы свидетельствовал о стойкости и незначительной обратимости

всех показателей в процессе лечения, о возможном постепенном усугублении нарушений и их трансформации в постинсультную деменцию.

Для верификации диагноза ИМ применили КТ и МРТ. В таблице 2 представлены результаты нейровизуализации 20 больных, включенных в группу риска, свидетельствующие о значимости этих методов исследования для оценки когнитивных функций.

Установлено достоверное различие между величиной очага в бассейне правой и левой средней мозговой артерии. При этом величина ядра ИМ и пенумбры справа была достоверно больше, чем слева ($p < 0,001$).

При оценке влияния различных эндогенных факторов на когнитивные функции у больных с ИМ определяли степень нарушения липидного обмена, липопротеидов и их фракций в сыворотке крови.

Липидный обмен изучали в динамике у 30 чел., в том числе у 20 — из группы риска. В сыворотке крови при поступлении и после стационарного лечения исследовали уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и коэффициент атерогенности (КА).

Таблица 2 — Сравнительный анализ данных КТ и МРТ головного мозга у больных группы риска с подкорковым типом когнитивных нарушений

Очаги инфарктов при лучевой и магнитно-резонансной томографии, n = 20	Размеры очагов, см ²	
	КТ, n = 12	МРТ, n = 8
	пенумбра и ядро ИМ	пенумбра и ядро ИМ
Величина очагов в бассейне левой средней мозговой артерии, n = 7	5,6 ± 0,3	10,7 ± 0,5
Величина очагов в бассейне правой средней мозговой артерии, n = 13	7,9 ± 0,2***	11,9 ± 0,8***

Примечание: достоверность различий величины очагов при ИМ в бассейне левой и правой средней мозговой артерии:*** — $p < 0,001$

Исследование липидного обмена установило в сыворотке крови больных группы риска стабильное (с достоверным различием по отношению к контрольным данным) повышение содержания холестерина-липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП при поступлении — $1,79 \pm 0,07$; после лечения — $1,61 \pm 0,04$ при норме — $1,43 \pm 0,04$; $p < 0,05$) и триглицеридов (ТГ при поступ-

лении — $1,70 \pm 0,09$; после лечения — $1,56 \pm 0,08$ при норме — $1,14 \pm 0,06$; $p < 0,05$).

Из 30 обследованных были выделены лица (20 чел.), у которых содержание ХС-ЛПНП ($1,61 \pm 0,04$) и ТГ ($1,56 \pm 0,08$) оставалось повышенным как при поступлении, так и после лечения. Эти больные были включены в группу риска с прогнозируемым развитием постинсультной деменции.

Таким образом, у больных, включенных в группу риска по трансформации когнитивных нарушений в постинсультную деменцию, отмечалось снижение когнитивных функций как при поступлении, так и после лечения. Они носили стабильный или флюктуирующий характер. При нейровизуализации у обследованных больных определялись большей величины очаги инфаркта с локализацией в бассейне правой средней мозговой артерии, чем в левой. Кроме того, у больных в процессе лечения не наступило достоверное улучшение ряда показателей липидного обмена (ХС-ЛПНП, ТГ).

Можно полагать, что в основе развития трансформации когнитивных нарушений в постинсультную деменцию лежит нарушение связей между различными корковыми отделами и субкортикальными структурами, приводящими к их разобщению [9]. Замедлить прогнозируемые когнитивные нарушения и последующую инвалидизацию больных можно назначением препаратов, улучшающих когнитивные функции, на амбулаторно-поликлиническом или домашнем этапах медицинской реабилитации.

Выводы

1. При исследовании когнитивных функций у больных с ИМ выделена группа риска по возможной трансформации выявленных нарушений в постинсультную деменцию.

2. Важными диагностическими критериями выделения группы риска по прогнозируемой постинсультной деменции является триада критериев: а) умеренно выраженное снижение памяти, внимания, легкая степень выраженности снижения мышления; б) наличие очагов инфаркта в правом полушарии головного мозга и в) повышение содержания некоторых показателей липидного обмена.

3. Больным группы риска рекомендуется проводить пролонгированное лечение на амбулаторно-поликлиническом или домашнем этапах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека / Под ред. И. А. Полищука, А. Е. Видренко. — Киев, Здоров'я, 1980. — 90 с.
2. *Верещагин, Н. В.* Неврологические аспекты проблемы сосудистой деменции / Н. В. Верещагин, Т. С. Гулевская, Ю. К. Миловидов // Журн. неврол. и психиатр. — 1993. — № 3. — С. 90–95.
3. *Дамулин, И. В.* Сосудистая деменция / И. В. Дамулин // Неврол. журн. — 1999. — № 3. — С. 4–11.
4. *Захаров, В. В.* Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых: метод. рекомендации / В. В. Захаров, И. В. Дамулин; под ред. Н. Н. Яхно. — Моск. мед. академия. — М., 1997. — 29 с.
5. *Кадыков, А. С.* Реабилитация после инсульта / А. С. Кадыков. — М., 2003. — 176 с.
6. *Калашникова, Л. А.* Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях / Л. А. Калашникова // Атмосфера. — 2005. — № 2. — С. 36–40.
7. *Лурия, А. Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А. Р. Лурия. — М.: Наука, 2000. — 503 с.
8. *Остроумова, О. Д.* Новые возможности антигипертензивной терапии: профилактика постинсультной деменции / О. Д. Остроумова // Рос. мед. журн. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 11–16.
9. *Хомская, Е. Д.* Нейропсихология / Е. Д. Хомская. — М.: МГУ, 2003. — 288 с.
10. Dementia after first stroke / B. Corsi [et al.] // Stroke. — 1996. — Vol. 27, № 7. — P. 1205–1210.
11. *Michael, S.* Differential diagnosis of dementia: clinical examinations and laboratory assessment / S. Michael, M. D. Mega // Clin. Cornerstone. — 2002. — Vol. 4, № 6. — P. 53–65.

Поступила 21.05.2007

УДК: 616.831-009.863

ОТЕК — ОСНОВНАЯ РЕАКЦИЯ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

С. Н. Нимер, О. А. Голубев, Э. В. Туманов

Гомельский государственный медицинский университет

Одной из важных проблем судебной медицины, травматологии, нейрохирургии и реаниматологии являются морфогенез и патогенез отека и повреждения головного мозга при

черепно-мозговой травме, а также при острых нарушениях мозгового кровообращения. В оригинальном исследовании представлен новый подход к пониманию морфогенеза отека при черепно-мозговой травме.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, патоморфологическая характеристика отека, микрососуды, коммуникационные системы.

OEDEMA — BASIC REACTION OF THE VASCULAR COMPONENT OF COMMUNICATION SYSTEMS OF THE BRAIN AT TO CRANIOCEREBRAL TRAUMA

S. N. Nimer, O. A. Golubev, E. V. Tumanov

Gomel State Medical University

One of the important problems of forensic medicine, traumatology, neurosurgery and resuscitation are morphogenesis and pathogenesis oedema and damage of a brain at a craniocerebral trauma, and also at sharp infringements of brain blood circulation. In original research the new approach to understanding morphogenesis of oedema is submitted at a craniocerebral trauma.

Key words: a craniocerebral trauma, pathomorphological characteristic of oedema, microvessels, communication systems.

Введение

При наличии черепно-мозговой травмы (ЧМТ) отек мозга является основной причиной гипоксии, ишемии головного мозга и летальности больных. Отек мозга является самой частой формой реакции ткани органа на различные повреждения и крайне тяжелым осложнением ЧМТ. При отеке мозга увеличение объема внутриклеточной жидкости приводит к увеличению в объеме ткани и смещению структур мозга. При тяжелой ЧМТ грубые нарушения дыхания с уменьшением легочной вентиляции и оксигенации крови могут носить центральный характер, обусловлены поражением ствола мозга, особенно его бульбарных отделов. Тяжесть и форма нарушения внешнего дыхания центрального типа зависят от обширности и преобладающей локализации поражения различных отделов головного мозга [2].

Нарушение газообмена и мозгового кровообращения является одним из важнейших патогенетических факторов травмы черепа и головного мозга. Изменения в сосудистой системе головного мозга, возникающие при остром травматическом воздействии, проявляются спазмом и вазодилатацией с замедлением кровотока, обеднением сосудистой сети и даже прекращением функционирования сосудов определенных областей мозга, явлениями стаза с повы-

шением проницаемости стенок капилляров вплоть до множественных диапедезных кровоизлияний. Циркуляторные нарушения нередко приводят к обширным кровоизлияниям и очагам ишемического некроза, отеку мозга.

Гипоксия головного мозга имеет существенное значение для исхода ЧМТ. Она усугубляет расстройства мозгового кровообращения, способствует отеку мозга, вызывает тяжелые метаболические сдвиги. Нарушения окислительно-восстановительных процессов проявляются в виде накопления в крови, ликворе и мозговой ткани недоокисленных продуктов метаболизма. При этом накопление молочной кислоты является основной причиной развития отека мозга [4]. Нарушения кровообращения и метаболизма, усугубляя друг друга, приводят к возникновению еще одного порочного круга патологических процессов в головном мозгу, нарастанию его отека с последующими грозными явлениями дислокации и ущемления ствола мозга. Отек мозга представляет собой универсальную неспецифическую реакцию организма на действие различных патогенных факторов и является неизбежным спутником критических состояний, а иногда и основной причиной смерти больных и пострадавших. Наиболее существенными факторами, вызывающими отек мозга, являются [3]:

1. Травма мозга (внезапное повышение внутричерепного давления (ВЧД) или декомпрессия, увеличение капиллярной проницаемости и нарушение метаболизма).

2. Токсическое действие на нервную ткань различных эндогенных и экзогенных факторов (уремия, экзотоксины и эндотоксины, гипогликемия, алкогольная интоксикация и другие).

3. Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в связи с: а) параличом сосудов (стаз, ацидоз), б) снижением внутрисосудистого осмотического давления, в) гипоксией + гиперкапнией + венозным стазом, г) артериальной гипертензией.

4. Гипоксические и гемодинамические катастрофы.

5. Постреанимационная болезнь.

В последние годы значительно изменились взгляды на патофизиологические механизмы развития отека мозга. Ранее считали, что отек и набухание мозга — это различные процессы. Вначале развивается отек (скопление жидкости в межклеточном пространстве) и лишь в дальнейшем жидкость накапливается в самой нервной клетке — возникает набухание и гибель ее. Исследования последних лет, проведенные методом электронной микроскопии, показали, что отек и набухание мозга есть единый процесс. При определенных состояниях жидкость начинает накапливаться сразу же в клетке, которая набухает и рвется — жидкость проникает в межклеточное пространство. В межклеточном пространстве (в белом веществе мозга, где сосредоточены проводящие пути) количество жидкости может быть значительно больше, чем в клетках (нейрон). При травматическом отеке жидкость скапливается преимущественно в белом веществе мозга, в отличие от гипоксического отека, который локализуется больше в сером веществе мозга. Возможно, с этим связаны лучшие результаты восстановления функций мозга при травматическом отеке.

Согласно современным представлениям [5], существуют «специфические» (нейрогенные, нейрогуморальные) и «неспецифические» (биохимические, аутоиммунные, механические, физические и другие) механизмы развития отека и набухания. С практической точки зрения в плане целенаправленного лечения отека мозга целе-

сообразно выделить следующие патофизиологические механизмы:

1. Вазогенный — ведущая форма отека мозга при ЧМТ. Травма, достаточная по своей силе, чтобы вызвать кровоизлияние в ткани, нарушает целостность ГЭБ и приводит к проникновению богатой белками жидкости через поврежденную стенку сосудов (вазогенный отек), что ведет к увеличению объема экстрацеллюлярной жидкости.

2. Цитотоксический (ишемический) отек возникает в результате кислородного голодания клеток мозга и сопровождается накоплением натрия и воды внутри клетки. Глобальная и фокальная ишемия, гипоосмолярность плазмы или длительная гипоксия — все эти факторы могут привести к цитотоксическому отеку мозга.

3. Гидроцефалический (трансмнерализация).

4. Гиперосмолярный отек мозга.

5. Иммуногенный.

6. Свободнорадикальный.

Перечисленные механизмы развития отека головного мозга следует учитывать с целью профилактики и ограничения пагубных эффектов каскадных патогенетических реакций повреждения мозга.

В последнее время установлена и отрицательная роль трипсина и лизосомальных ферментов, выделяющихся в повышенных количествах при различных критических состояниях, в развитии отека-набухания мозга. Гидролазы и трипсин усиливают процессы гемокоагуляции, кининообразования и эндотоксемии, которые в свою очередь вызывают расстройства микроциркуляции, индуцируют ДВС-синдром, повышение проницаемости клеточных мембран, деструкцию клеток и аутоиммунные процессы. В условиях «прорыва» ГЭБ детрит поврежденного мозга воспринимается иммунной системой как антигенная структура.

Сущность отека мозга заключается в том, что в результате увеличения объема (скопления жидкости) каждого участка мозга, питаемого отдельным капилляром, удлиняется путь диффузии кислорода из крови к нейрону, расположенному по периферии участка, питаемого этим капилляром. Объем «мозгового цилиндра» увеличивается, путь кислорода из капилляра к периферическому нейрону значительно удлиняется. При отеке мозга, даже при усло-

вии нормального кровотока и оптимальной оксигенации, значительные участки его постоянно находятся в состоянии гипоксии. Метаболические процессы мозга адаптированы к условиям богатой доставки кислорода и глюкозы (при массе мозга около 2% от массы тела он получает 15–20% от сердечного выброса), поэтому мозг практически не способен к анаэробной компенсации недостатка энергии, что в условиях гипоксии влечет за собой быстрое и необратимое повреждение центральной нервной системы [2].

Тяжесть состояния больного, глубина комы вначале обусловлены повреждением мозгового вещества, его локализацией, и только когда отек мозга становится выраженным и генерализованным, он приобретает существенное значение и нередко становится ведущим, обуславливающим тяжесть состояния больного и исход лечения. При этом клиническая манифестация определяется поражением тех или иных структур мозга (кора, диэнцефальный или стволовой отделы) и степенью ирритации или выпадения их функций.

При возникновении четвертого патологического объема (кроме мозговой ткани, крови и ликвора) в полости черепа (отек, гематома) ВЧД повышается. Вначале при нарастании четвертого патологического объема ВЧД увеличивается незначительно за счет пространственной компенсации мозгом дополнительного объема. В последующем, при достижении предельного напряжения компенсации, достаточно минимального увеличения патологического объема, чтобы вызвать срыв компенсации. Это может наблюдаться при кашле, натуживании, нарушениях дыхания. Степень и длительность компенсации зависят от быстроты нарастания ВЧД.

Помимо центральной регуляции мозговой кровотока имеет и собственную (регионарную) регуляцию. При повышении ВЧД возникает компенсаторное расширение сосудов, что замедляет кровоток и увеличивает утилизацию кислорода клетками мозга. Повышенное ВЧД создает большое сопротивление кровотоку в мозгу и может резко его снизить. При этом возникает опасность ишемии мозга, что приводит к очаговым некрозам, и даже вызывает смерть мозга [3].

Цель работы: определить роль сосудистого компонента коммуникационных систем

головного мозга в развитии отека тканей мозга и морфогенезе черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы

Объектом нашего исследования послужил секционный материал ткани коры головного мозга. Были сформированы три группы наблюдения:

1. Группа контроля (ткань головного мозга обычного гистологического строения, иссеченная из мозга умерших от соматических заболеваний — 30 случаев).

2. Группа больных, умерших от острых нарушений мозгового кровообращения (ишемические и геморрагические инсульты, 30 случаев).

3. Группа ЧМТ (закрытая ЧМТ и открытая ЧМТ, 60 случаев).

Вырезка фрагментов ткани мозга проводилась во время аутопсии в первые шесть часов после смерти. Материал иссекали из корковых зон больших полушарий, не измененных при макроскопическом исследовании. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 3 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Для детализации отдельных сосудистых структур срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Габудыбану [1]. Микроморфометрическое исследование проводилось по следующей схеме: после изучения серийных срезов, окрашенных по дополнительным методикам, в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга капилляры и вены, что исключало возможность «перекрывания» параваскулярных зон разных микрососудов, и при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов (лимфоциты, нейроны, глия и фибробласты) в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы. Кроме того, определялась площадь отека ткани и площадь нейронов. Верификация клеточного микроокружения вокруг микрососудов проводилась в непосредственной близости от них. Причем, гистотопографически сосуд старались «поместить» в центр поля зрения [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета

статистических программ «Statistica» 6.0., применяя непараметрические методы.

Результаты и обсуждение

Морфометрическое исследование показало, что во всех группах наблюдений вокруг капилляров и венул выявлялись лимфоциты, нейроны, глия и фибробласты. Конкретные данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов представлены в таблицах 1 и 2.

В перикапиллярных зонах при открытой ЧМТ содержится достоверно большие количества ($p < 0,05$) лимфоцитов и фибробластов по сравнению с закрытой ЧМТ, количество глиальных элементов при последней достоверно меньше, чем в норме и при закрытой ЧМТ. Количество нейронов досто-

верно не изменяется во всех группах наблюдений. В группе контроля вокруг капилляров не определяются фибробласты. Количество последних при открытой ЧМТ достоверно больше, чем при закрытой травме.

Вокруг венул при открытой ЧМТ также достоверно ($p < 0,05$) увеличивается количество лимфоцитов по сравнению с относительной нормой и закрытой ЧМТ. Отмечено достоверное уменьшение числа нейронов при открытой и закрытой ЧМТ по сравнению с относительной нормой, количество глиальных элементов во всех группах наблюдения не изменяется. В паравенулярных зонах в норме фибробласты не определяются. При открытой ЧМТ количество фибробластов достоверно больше, чем при закрытой ЧМТ.

Таблица 1 — Морфометрические показатели элементов клеточного микроокружения капилляров ($M \pm m$)

Группа наблюдения	Элементы микроокружения			
	лимфоциты	нейроны	глия	фибробласты
1. Относительная норма	2,5 ± 0,32	7,1 ± 0,54	25,8 ± 0,85	0
2. Открытая ЧМТ	9,2 ± 0,32	6,8 ± 0,32	17,8 ± 0,20	4,2 ± 0,13
3. Закрытая ЧМТ	4,5 ± 1,66	7,1 ± 0,34	24,3 ± 0,4	1,6 ± 0,26
p 1,2	p < 0,05	p < 0,05	—	—
p 1,3	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	—
p 2,3	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Таблица 2 — Морфометрические показатели элементов клеточного микроокружения венул ($M \pm m$)

Группа наблюдения	Элементы микроокружения			
	лимфоциты	нейроны	глия	фибробласты
1. Относительная норма	1,0 ± 0,12	12,3 ± 0,34	24,2 ± 0,47	0
2. Открытая ЧМТ	6,7 ± 0,26	9,8 ± 0,29	22,0 ± 0,42	4,2 ± 0,13
3. Закрытая ЧМТ	3,9 ± 0,23	6,9 ± 0,27	22,6 ± 0,56	1,0 ± 0,22
p 1,2	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	—
p 1,3	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	—
p 2,3	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05

Отсутствие принципиально значимых морфометрических показателей клеток, расположенных вокруг венул и капилляров, позволило объединить данные о площади отека ткани и площади нейронов в гетерогенную группу для оценки значимости сосудистого компонента коммуникационных систем в морфогенезе отека при разных

группах наблюдения (таблица 3). Показано, что имеются достоверные отличия в площадях отека и нейронов во всех группах наблюдения. При этом наибольшая площадь отека ткани наблюдается при ОНМК, при ЧМТ она в два раза меньше, соответственно несколько больше площадь нейронов в сравнении с ОНМК.

Заключение

Изучение сосудистого компонента коммуникационных систем показало, что отек является наиболее выраженной реакцией в периваскулярных зонах при ЧМТ в совокупности с изменениями в морфометрических показателях элементов клеточного микроокружения. Степень отека не только

определяет уменьшение площади нейронов, но и влияет на количественные показатели макроглиоцитов и микроглиоцитов в периваскулярных зонах при ЧМТ, а увеличение числа фибробластов вокруг капилляров и венул указывает на место формирования здесь соединительнотканых разрастаний.

Таблица 3 — Площадь изменений ткани мозга и площадь нейронов (в%)

Группа наблюдения	Площадь отека	Площадь нейронов
Относительная норма	2,22	9,61
ОНМК	19,71	4,54
ЧМТ	10,54	6,54
p 1,2	p<0,05	p<0,05
p 1,3	p<0,05	p<0,05
p 2,3	p<0,05	p<0,05

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голубев, О. А. Значение коммуникационных систем в индивидуальном прогнозировании рака молочной железы / О. А. Голубев // Архив патологии — 2004. — Вып 1. — С. 22–27.
2. Квитницкий-Рыжов, Ю. Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга / Ю. Н. Квитницкий-Рыжов // Киев: Здоровая, 1988. — 180 с.
3. Корсаков, С. А. Судебно-медицинская экспер-

тиза повреждений головы (экспериментально-биомеханическое исследование): автореф. дис. ...д-ра, мед. наук:14.00.24 / С. А. Корсаков. — М., 1992. — 19 с.

4. Aaslid, R. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound / R. Aaslid, P. Huber, H. Nornes // J. Neurosurgery. — 1984. — Vol. 60. — P. 32–36.

5. Secondary insults during intrahospital transport of head injured patients / P. Andrews [et al.] // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 327.

Поступила 17.05.2007

УДК 616.831:616.89

**СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ С ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

**Н. В. Галиновская, Л. А. Лемешков, Н. Н. Усова,
О. А. Котова, О. В. Шапорова**

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ**

Исследование посвящено выявлению зависимости нейропсихологического и вегетативного статуса у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, для чего было обследовано 47 больных в возрасте от 64 до 88 лет. Выявлено снижение тонуса симпатической нервной системы, что клинически проявлялось ухудшением выполнения динамических проб и распознавания сложных конструкций. Анализ реактивности выявил возможный резерв адаптации.

Ключевые слова: вегетативный статус, нейропсихологическое тестирование, дисциркуляторная энцефалопатия.

RATIO OF THE PSYCHOVEGETATIVE STATUS AT PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY

N. V. Halynouskaja, L. A. Lemeshkov, N. N. Usava,
O. A. Kotava, O. V. Shaparava

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital

The aim of the study was the investigation of the dependence neuropsychological and the vegetative status at patients with chronic cerebrovascular insufficiency for what 47 patients in the age from 64 till 88 years have been surveyed. It was shown decrease of the tonus of sympathetic nervous system that was clinically shown by deterioration of performance of dynamic tests and recognition of complex designs has been revealed. The analysis of reactivity has revealed a possible of the adaptation reserve.

Key words: vegetative status, neuropsychological testing, chronic cerebrovascular insufficiency.

Введение

«Ядром» клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) являются когнитивные нарушения и изменение параметров высших психических функций [1]. Согласно многочисленным исследованиям, в первую очередь при ДЭ страдает познавательная функция и наиболее быстро — кратковременная память, ориентировка во времени и пространстве, сужение объема восприятия, нарушение понимания логико-грамматических конструкций, изменение структуры интеллектуальной деятельности [1, 2]. Наряду с координаторными и астатическими нарушениями это приводит к существенной дезадаптации больных и значительному снижению качества жизни [1, 2, 3].

В доступной нам литературе имеются разрозненные данные о влиянии вегетативного статуса на состояние высших психических функций человека [4], в том числе и при неврологической патологии [5]. Однако работ, посвященных взаимосвязи вегетативной недостаточности и нейропсихологического статуса у больных с ДЭ, в доступной литературе нами не найдено, что и определило направление и цель исследования.

Для объективной оценки вегетативного статуса широко используется метод кардиоинтервалографии (КИГ), применяемый в последние годы для диагностики многих неврологических заболеваний, таких как полинейропатии, рассеянный склероз, паркинсонизм и др. [5]. Показано, что спектр вариабельности сердечного ритма не несет половой дифференциации и может быть оценен одинаково как у мужчин, так и у женщин [6].

Цель: выявление влияния состояния вегетативной нервной системы на нейропсихологический статус у больных с ДЭ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе II неврологического отделения Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов отечественной войны. В работе принимало участие 47 больных с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия» II стадии. Для постановки диагноза в исследовании использовались критерии, предложенные Гусевым Е. И., Лихачевым С. А. Средний возраст больных составил $78,9 \pm 0,8$ лет (от 64 до 88 лет), среди них женщин — 29,8%, мужчин — 70,2%. Уровень образования обследованных распределялся следующим образом: начальное имели 17,6%, неполное среднее — 17,6%, среднее — 8,8%, среднее специальное — 41,2%, высшее — 14,8%.

Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями являлись ишемическая болезнь сердца (83,3%), артериальная гипертензия (66,7%), вертеброгенная и суставная патология (46,7%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы I–II стадии (23,3%), хронический обструктивный бронхит (16,7%), хронический гастрит и язвенная болезнь желудка (16,7%), сахарный диабет II типа (13,3%). Сопутствующие заболевания на момент обследования выявлены в состоянии медикаментозной ремиссии.

У всех больных при проведении исследования было получено информированное согласие. Для оценки объективного вегетативного статуса выполнялась кардиоинтервалогра-

фия (КИГ) на аппарате «FUCUDA» с полуавтоматической шифровкой результатов [7], а также заполнение опросника для выявления признаков вегетативных изменений (ВО) Вейна А. М. [8]. КИГ проводилась в положении лежа и после проведения ортостатической пробы. При этом регистрировались следующие

показатели: мода (Mo), амплитуда моды (AMo), вариационный размах (ΔX), на основании которых вычислялся индекс напряжения (ИН), согласно значению, по которому оценивался вегетативный тонус. По отношению $ИН2/ИН1$ определялся коэффициент вегетативной реактивности (KR) (таблица 1).

Таблица 1 — Определение вегетативного тонуса и вегетативной реактивности на основании полученных значений $ИН1$ и KR

Исходный индекс напряжения	Вегетативная реактивность		
	нормальная	гиперсимпатикотоническая	асимпатикотоническая
$ИН1 < 30$ (ваготония)	1,1–3,0	$> 3,0$	$< 1,1$
$ИН1 - 30-60$ (эйтония)	1,0–2,5	$> 2,5$	$< 1,0$
$ИН1 - 60-90$ (эйтония)	0,9–1,8	$> 1,8$	$< 0,9$
$ИН1 - 90-160$ (симпатикотония)	0,7–1,5	$> 1,5$	$< 0,7$
$ИН1 > 160$ (гиперсимпатикотония)	0,5–1,2	$> 1,2$	$< 0,5$

ВО А. М. Вейна заполнялся больным самостоятельно с помощью исследующего. При этом отмечались жалобы, указывающие на вегетативный дискомфорт. За положительный ответ насчитывалось соответствующее количество баллов, которые затем суммировались. Диагностически значимым считали балл ВО, превышающий 18.

С целью изучения нейропсихологического статуса больных ДЭ использовали методику стандартизированного нейропсихологического тестирования Лурия Р. А. в модификации Вассермана Л. С. (1998 г.) [9]. Диагностический набор включал 107 тестов, оценка которых осуществлялась по 3-балльной шкале: от 0 баллов при отсутствии патологии до 3-х баллов — при

невозможности выполнения пробы или отказе [9]. По результатам тестирования составлялся индивидуальный нейропсихологический профиль больного.

Статистический анализ полученных данных был проведен с помощью методов описательной статистики, корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента Спирмена, сравнительного анализа долей с применением критерия Фишера на базе программы «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

С целью оценки состояния вегетативной нервной системы у больных с ДЭ на первом этапе исследования нами был проведен описательный анализ объективного (таблица 2, рисунки 1 и 2) и субъективного вегетативного статуса.

Таблица 2 — Показатели вегетативного статуса у больных с ДЭ по данным КИГ

Показатель	$M \pm m$
ИН	$41,42 \pm 14,02$
Mo	$0,88 \pm 0,03$
AMo	$22,37 \pm 3,18$
ΔX	$3,32 \pm 1,17$
KR	$1,83 \pm 0,48$

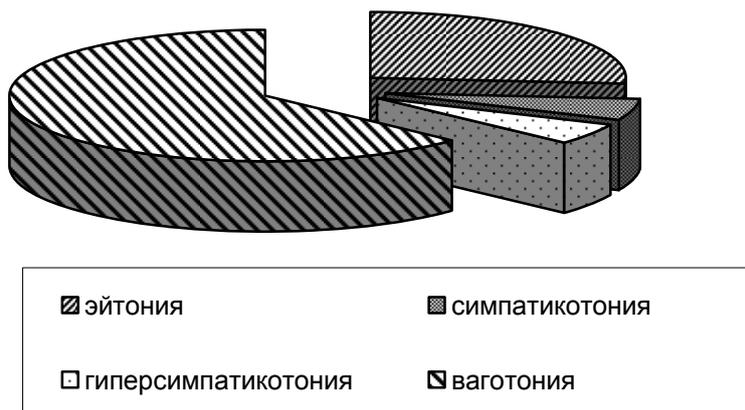


Рисунок 1 — Распределение вегетативного тонуса у больных ДЭ

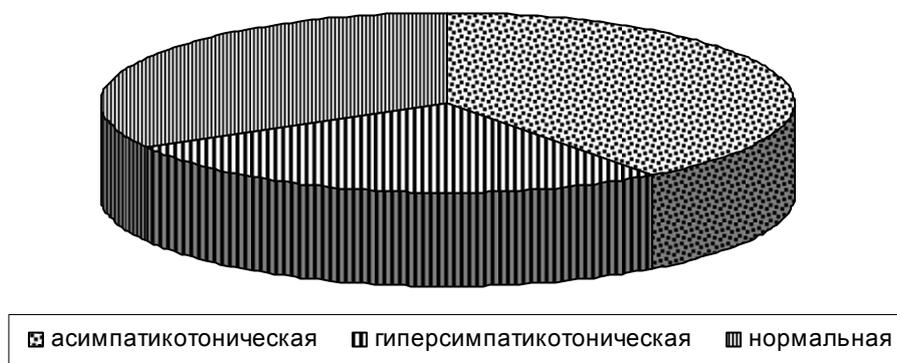


Рисунок 2 — Распределение вегетативной реактивности у больных ДЭ

Согласно полученным данным, преобладающим вегетативным тонусом у больных с ДЭ являлась ваготония (63,2%), что свидетельствовало о снижении регуляторного влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы у большинства пациентов. Эйтония регистрировалась в 26,3% случаев. На симпатотонический и гиперсимпатикотонический тонус совместно приходилось 10,5%. Согласно литературным данным, такое соотношение вегетативного тонуса может приводить к снижению скорости реакции, уменьшению объема кратковременной памяти, что существенно ухудшает работоспособность [4].

Распределение типов реактивности также указывало на снижение активации симпатических реакций, однако в значительно меньшей степени: у 40% больных преобладающим типом вегетативной реактивности являлась асимпатикотоническая (рисунок 2). Примерно равные доли приходились на нормальный и гиперсимпатикотонический (33,3 и 26,7%) типы.

Данные анализа ВО Вейна А. М. также указывали на испытываемый больными субъективный вегетативный дискомфорт. Среднее значение балла ВО у испытуемых равнялось $31,06 \pm 1,97$ балла, что существенно превышало нормальное значение (18 баллов). Преобладающими жалобами у пациентов с ДЭ являлись: онемение пальцев кистей и стоп (63,3%), перебои в работе сердца (16,7%), запоры (50,0%), учащенное дыхание (23,3%), диффузные головные боли (56,7%), преимущественно сжимающего характера (53,3%), снижение работоспособности и быстрая утомляемость (по 93,3%), трудность засыпания (46,7%), поверхностный сон (50,0%), что также указывало на парасимпатическую направленность и нарушение соотношения регуляторных механизмов.

Таким образом, проведенный анализ вегетативного статуса у больных с ДЭ показал выраженное парасимпатическое преобладание вегетативного тонуса. Однако распределение вегетативной реактивности выявило примерно равное соот-

ношение типов и могло указывать на наличие сохранных резервов адаптации у двух трети больных [5].

На втором этапе исследования была предпринята попытка поиска закономерностей

между состоянием вегетативного статуса больных ДЭ и нейропсихологических показателей по данным тестирования Лурия Р. А., для чего использовали корреляционный анализ (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты корреляционного анализа показателей нейропсихологического тестирования и показателей вегетативного статуса у больных с ДЭ

Показатель 1	Показатель 2	KR	p
ИН1	Повествовательная (монологическая речь)	-0,59	<0,05
ИН1	Письмо слов под диктовку	-0,67	<0,05
ИН1	Письмо фраз под диктовку	-0,54	<0,1
ИН1	Динамический праксис (правая рука)	-0,78	<0,01
ИН1	Динамический праксис (левая рука)	-0,61	<0,05
ИН1	Воспроизведение заданного графического стереотипа	-0,53	<0,05
ИН1	Узнавание времени на «слепом» циферблате	-0,82	<0,05
Мо	Идентификация фотографий незнакомых лиц	-0,68	<0,05
АМо	Динамический праксис (левая рука)	-0,65	<0,01
АМо	Динамический праксис (правая рука)	-0,55	<0,05
АМо	Динамический праксис (левая рука)	-0,46	<0,1
ΔX	Повествовательная (монологическая речь)	-0,57	<0,05
ΔX	Понимание проб Хеда	-0,54	<0,05
ΔX	Узнавание «зашумленных» букв	-0,45	<0,1
ΔX	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (правая рука)	-0,51	<0,05
ΔX	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (левая рука)	-0,58	<0,05
ΔX	Слепая географическая карта	0,87	<0,05
ΔX	Повествовательная (монологическая речь)	0,65	<0,01
ΔX	Письмо слов под диктовку	0,71	<0,05
ΔX	Письмо фраз под диктовку	0,56	<0,1
ΔX	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (правая рука)	0,69	<0,01
ΔX	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (левая рука)	0,60	<0,05
ΔX	Воспроизведение заданного графического стереотипа	0,49	<0,1
ΔX	Узнавание времени на «слепом» циферблате	0,82	<0,05
ΔX	Понимание смысла сюжетных картинок	-0,62	<0,05
KR	Сложение и вычитание однозначных и двузначных чисел	-0,59	<0,05
KR	Письменный счет	-0,69	<0,05
ВО	Повествовательная (монологическая речь)	-0,57	<0,05
ВО	Понимание проб Хеда	-0,54	<0,05
ВО	Узнавание «зашумленных» букв	-0,45	<0,1
ВО	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (правая рука)	-0,51	<0,05
ВО	Повторение последовательности движений по проприоцептивному показу (левая рука)	-0,58	<0,05
ВО	Слепая географическая карта	0,87	<0,05

Согласно данным анализа, представленным в таблице, была выявлена высокая отрицательная корреляционная зависимость

между ИН, отражающим исходный вегетативный тонус, и нейропсихологическими пробами, которые требуют сохранности кратко-

срочной памяти. Можно полагать, что установленные корреляции, вероятно, могли быть обусловлены снижением концентрации внимания у больных и легкими динамическими нарушениями (сложность составления и выполнения комплексных программ).

Отрицательная корреляционная зависимость Мо показана только с идентификацией фотографий незнакомых лиц ($-0,68$, $p < 0,05$). Проведение данной нейропсихологической пробы требует сохранности зрительного гнозиса, кратковременной зрительной памяти, а также — оперативной деятельности. АМо также имела отрицательную корреляционную зависимость с показателями на проведение динамических проб ($-0,65$, $-0,55$, $p < 0,05$; $-0,46$, $p < 0,1$).

Наиболее широкая корреляционная зависимость определялась между показателем ΔX , представляющим разницу между максимальным и минимальным интервалами R-R, и нейропсихологическими показателями. При этом обращало на себя внимание наличие связи не только с пробами, требующими сохранности кратковременной памяти и мышления, но и отражающими пространственную ориентацию, что представлено в таблице 3.

Коэффициент реактивности имел отрицательную корреляционную зависимость только с пробами на письменный и устный счет ($-0,59$, $-0,69$, $p < 0,05$), в большей степени отражающих мыслительные процессы. В решении простых арифметических задач от больных требовалась не только способность производить числовые операции. В этом задании также оценивалась возможность чтения и выполнения последовательных операций. Вероятно, быстрая смена сложных действий требовала определенной активации деятельности нервной системы, которая должна была обеспечиваться вегетативно, что и отражалось в выявленной корреляционной зависимости: у лиц с асимпатикотоническим типом реактивности проведение арифметических операций вызывало значительные затруднения.

Состояние субъективного вегетативного статуса по данным ВО имело высокую отрицательную связь с пробами на динамический праксис ($-0,51$, $-0,58$, $p < 0,05$), понимание сложных грамматических конструкций ($-0,54$, $p < 0,05$), сложный зрительный гнозис ($-0,45$, $p < 0,1$), требующий

полноценного функционирования множественных корковых полей.

Выводы

1. Показатели нейропсихологического тестирования имеют высокую корреляционную зависимость с показателями вегетативного статуса, что указывает на влияние состояния вегетативной нервной системы на клиническую картину.

2. Преобладающим вегетативным тоном у больных с ДЭ являлась ваготония, что большей частью было связано с нарушением выполнения динамических проб.

3. Вегетативная реактивность у обследованных больных распределилась практически равномерно, что указывало на наличие резервов адаптации. Учитывая высокую корреляционную зависимость вегетативной реактивности с показателями мышления, представляет клинический интерес дальнейшее изучение взаимосвязи этих параметров и их динамики в процессе проводимого лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хомская, Е. Д. Нейропсихология / Е. Д. Хомская. — М., 1987. — 288 с.
2. Бугрова, С. Г. Когнитивные нарушения при циркуляторной энцефалопатии: нейропсихологическое тестирование / С. Г. Бугрова, Е. Н. Новикова // Клиническая геронтология. — 2006. — Т. 12, № 11. — С. 11–15.
3. Компенсированная форма хронической ишемии мозга у пациентов старшего возраста / А. В. Анисимова [и др.] // Инсульт. — 2003. — № 16. — С. 23–31.
4. Шапкин, С. А. Влияние кофеина на когнитивные функции и психофизиологическое состояние человека / С. А. Шапкин // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 1. — С. 144–150.
5. Варибельность ритма сердца: представления о механизмах / С. А. Котельников [и др.] // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 1. — С. 130–143.
6. Оценка вегетативного управления сердцем на основе спектрального анализа варибельности сердечного ритма / А. Р. Киселев [и др.] // Физиология человека. — 2005. — Т. 31, № 6. — С. 37–43.
7. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Под ред. Д. Жемайтите, Л. Телькнис. — Вильнюс, 1992. — 130 с.
8. Вейн, А. М. Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. — М., 2005. — 580 с.
9. Вассерман, Л. И. Методы нейропсихологической диагностики (практическое руководство) / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, А. Я. Меерсон — Спб., 1997. — 304 с.

Поступила 21.05.2007

УДК 616.12-008.331.4-008.6-053.2

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ****А. В. Сикорский****Белорусский государственный медицинский университет**

В статье представлены данные о гемодинамических расстройствах центрального и мозгового кровотока у детей с первичной артериальной гипотензией в различных положениях клиноортостатической пробы. Дилатация периферических сосудов системного кровообращения, выраженная гипотония церебральных сосудов мелкого калибра и затрудненный возврат венозной крови из полости черепа являются основными причинами астенического и цефалгического синдрома у больных детей. Установлены морфофункциональные особенности сердца у пациентов с первичной артериальной гипотензией.

Ключевые слова: гемодинамика, дети, артериальная гипотензия, клиноортостатическая проба.

**HEMODYNAMIC DISORDERS
IN CHILDREN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSIA****A. V. Sikorski****Belarusian State Medical University**

The given article deals with the data about hemodynamic disorders of central and cerebral blood flow in children with primary arterial hypotensia in different conditions clinorthostatic sign. Systemic blood circulation peripheral vessels dilatation, cerebral vessels evident hypotonia of a small gauge and difficult venous return are the main causes of asthenic and cephalgic syndrome in sick children. Heart morphofunctional particularities in patients with primary arterial hypotensia are determined.

Key words: hemodynamic, children, arterial hypotensia, clinorthostatic sign.

Первичная артериальная гипотензия (ПАГ) по-прежнему остается серьезной проблемой кардиологии детского возраста [3, 5, 8, 9]. Высокая распространенность, ее участие в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, частая трансформация в артериальную гипертензию, большие трудопотери [5, 9, 10] диктуют необходимость дальнейшего изучения основных механизмов становления и развития этой патологии у детей и подростков. Из многообразия клинических проявлений ПАГ ведущими являются расстройства, связанные с гемодинамическими нарушениями. В немногочисленных, порой противоречивых работах [4, 5] дана характеристика центрального кровотока у пациентов в положении лежа, что не в полной мере отражает его истинное состояние, поскольку большую часть суток дети находятся в вертикальном положении. До конца неисследованной остается

внутрисердечная и церебральная гемодинамика у больных детей, отсутствуют данные о влиянии системного кровотока, насосной функции сердца на мозговое кровообращение.

Целью настоящего исследования явилось изучение центральной, внутрисердечной и церебральной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 113 детей с ПАГ и 88 здоровых детей школьного возраста. Диагноз ПАГ был выставлен на основании жалоб больных, показателей артериального давления ниже пятой центили, лабораторных, функциональных данных и осмотра узкими специалистами. Центральная гемодинамика (ЦГД) изучалась методом реополиграфии (РПГ), мозговая — методом реоэнцефалографии (РЭГ) [7] в условиях клиноортостатической пробы (КОП) (в исходном положении

лежа, на первой, пятой, десятой минуте активного ортостаза и на первой, пятой минуте повторного горизонтального положения) [1, 6]. Определялись следующие показатели: ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), сердечный индекс (СИ, мл/мин/м²), индекс кровоснабжения (ИК, мл/мин×мин), индекс периферического сопротивления (ИПС, дин²×с×см⁻⁵), объемная скорость выброса крови левым желудочком (ОСВ, мл/с), внешняя работа сердца (А, кгм), мощность сокращений левого желудочка (N, мвт), амплитуда артериальной компоненты РЭГ (А, ом), отношение амплитуды венозной компоненты к амплитуде артериальной (ВА, %), венозное отношение (ВО, %), скорость объемного кровотока (F, ом/с), диастолическое отношение (ДО, %) правого и левого полушария.

Внутрисердечная гемодинамика исследовалась эхокардиографией на аппарате «Ультрамарк-8» (США) в трех режимах [2]. Определялись конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРлж, см), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРлж, см), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОлж, мл), ко-

нечно-систолический объем левого желудочка (КСОлж, мл), ударный объем (УО, мл), сердечный выброс (СВ, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), фракция выброса (ФВ, %), фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (ФУ, %), скорость укорочения волокон миокарда левого желудочка (Vcf, с⁻¹), амплитуда движения межжелудочковой перегородки в систолу (Амжп, мм), процент прироста утолщения межжелудочковой перегородки в систолу (%ΔТмжп), амплитуда движения задней стенки левого желудочка (Азслж, мм), процент прироста утолщения задней стенки левого желудочка в систолу (%ΔТзслж). Тип центральной гемодинамики оценивался по величине сердечного индекса.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования установили преобладание гипокинетического типа ЦГД (51,3%) над гипер- (21,2%) и эукинетическим (27,5%) у больных детей и одинаковую частоту у здоровых (34,1%, 31,8%, 34,1%). В исходном положении у пациентов каждого варианта ЦГД нормальные показатели МОК и СИ сочетались с достоверно низким ИПС (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели центральной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении

Показатели	Гиперкинетический тип ЦГД		Гипокинетический тип ЦГД		Эукинетический тип ЦГД	
	ПАГ, n = 24	Здоровые, n = 25	ПАГ, n = 58	Здоровые, n = 30	ПАГ, n = 31	Здоровые, n = 30
АДс, мм рт.ст.	90,1 ±0,51	108,4 ±0,57****	91,4 ±0,77	110,6 ±0,88****	88,8 ±0,58	109,4 ±0,82****
АДд, мм рт.ст.	52,2 ±0,61	62,8 ±0,64****	56,4 ±0,68	63,3 ±0,65****	57,5 ±0,67	59,4 ±0,61*
ЧСС, уд/мин	80,3 ±1,6	71,7 ±0,98****	67,9 ±1,7	68,0 ±0,91	74,6 ±1,4	73,6 ±0,98
УО, мл	54,5 ±1,5	61,8 ±1,4****	37,2 ±1,4	38,9 ±1,7	45,8 ±1,2	48,1 ±1,6
МОК, мл/мин	4381,2 ±77,5	4405,1 ±74,8	2529,4 ±73,1	2646,8 ±70,7	3419,1 ±71,3	3539,2 ±78,2
СИ, мл/м ²	3650,7 ±95,8	3519,5 ±91,1	21252 ±71,2	2084,3 ±78,4	2769,7 ±67,8	2762,7 ±80,8
ИПС, дин ² ×с×см ⁻⁵	40395,8 ±1753,8	52512,1 ±1423,1***	71561,0 ±1743,1	92917,9 ±2078,3****	57585,4 ±1756,1	65360,1 ±2012,1***

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,02; *** — p<0,01; **** — p<0,001.

Данные эхокардиограмм больных детей выявили снижение КСРлж, КСОлж, Амжп, %ΔТмжп, Азслж, %ΔТзслж, ФВ, ФУ,

Vcf. Так, у пациентов с гиперкинетическим типом центрального кровотока ФВ составила 65,9%, ФУ — 36,1%, Vcf — 1,39 с⁻¹ про-

тив 75,2% ($p < 0,001$), 44,1% ($p < 0,001$), $1,52 \text{ с}^{-1}$ ($p < 0,001$) здоровых, у детей с гипокINETическим вариантом ЦГД — 56,6%, 29,2%, $1,02 \text{ с}^{-1}$ против 60,4% ($p < 0,05$), 31,7% ($p < 0,01$), $1,17 \text{ с}^{-1}$ ($p < 0,001$), а у больных с эукинетическим типом ЦГД — 64,4%, 34,8%, $1,32 \text{ с}^{-1}$ против 68,3% ($p < 0,02$), 37,6% ($p < 0,02$), $1,44 \text{ с}^{-1}$ ($p < 0,02$) соответственно. Основными расстройствами церебрального кровотока у больных детей в исходном положении явились низкое периферическое сопро-

тивление мелких мозговых сосудов и затрудненный венозный отток как левого, так и правого полушария (таблица 2). Депрессия систолическим отношением РЭГ имела устойчивые корреляционные связи с гипотонусом системной гемодинамики у пациентов гипер- ($r = 0,62; p < 0,01$), гипо- ($r = 0,57; p < 0,05$), эукинетического варианта ЦГД ($r = 0,64; p < 0,05$) и отсутствовала в контрольной группе ($r = 0,21; p < 0,1; r = 0,14; p < 0,1; r = 0,11; p < 0,1$).

Таблица 2 — Показатели мозгового кровотока у детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении

Показатель	Гиперкинетический тип ЦГД		ГипокINETический тип ЦГД		Эукинетический тип ЦГД	
	ПАГ, n = 24	Здоровые, n = 25	ПАГ, n = 58	Здоровые, n = 30	ПАГ, n = 31	Здоровые, n = 30
ВАл, %	33,2±1,7	47,7±2,2 ****	26,4±1,7	50,3±2,5****	26,4±1,7	50,7±2,1****
ВОл, %	32,3±1,42	10,1±0,87****	28,7±1,31	8,1±0,85****	29,8±1,85	8,8±0,87****
Ал, ом	0,191±0,005	0,195±0,007	0,202±0,005	0,208±0,005	0,197±0,006	0,205±0,005
Фл, ом/с	0,35±0,03	0,39±0,02	0,40±0,02	0,44±0,03	0,38±0,02	0,43±0,02
ДОл, %	63,9±0,95	65,3±0,97	64,9±0,91	65,1±0,98	63,1±0,91	65,3±0,84
ВАп, %	42,4±2,1	53,3±3,1***	35,7±1,7	55,4±2,1****	37,4±2,2	53,3±1,7****
ВОп, %	28,4±1,52	8,3±1,21****	31,8±1,53	10,1±0,88****	26,4±1,87	9,5±0,88****
Ап, ом	0,172±0,007	0,187±0,005	0,191±0,003	0,197±0,005	0,191±0,008	0,192±0,007
Фп, ом/с	0,31±0,01	0,38±0,01****	0,32±0,02	0,42±0,02****	0,35±0,02	0,41±0,02*
ДОп, %	63,3±0,88	68,7±1,2****	66,1±0,91	66,5±0,97	63,1±0,88	66,7±1,12**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,001$.

Переход из горизонтального в вертикальное положение сопровождался разноплановой реакцией центральной гемодинамики в каждой из наблюдаемых нами групп (рисунок 1). Изменение гидростатического давления у больных с гипер-, эукинетическими вариантами ЦГД приводило к росту ЧСС, ИПС и снижению УО, МОК, СИ, ИК, ОСВ, N, А. Что касается пациентов с гипокINETическим типом ЦГД, то снижение УО компенсировалось выраженной тахикардией и формировало не изменяющийся МОК. Тонус

периферических сосудов у этой категории больных увеличивался с $71561,0$ до $77781,5 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p < 0,001$) (рисунок 2). Активный ортостаз приводил к росту тонуса мозговых сосудов мелкого калибра в основной и контрольной группах (рисунок 2). Если у здоровых детей это увеличение было максимальным, то у пациентов с ПАГ — минимальным и составило 55,1% ($p < 0,001$) и 61,5% ($p < 0,01$) соответственно. Величина ВО у больных превышала в 3,4 раза ($p < 0,001; p < 0,001$) показатели здоровых детей.

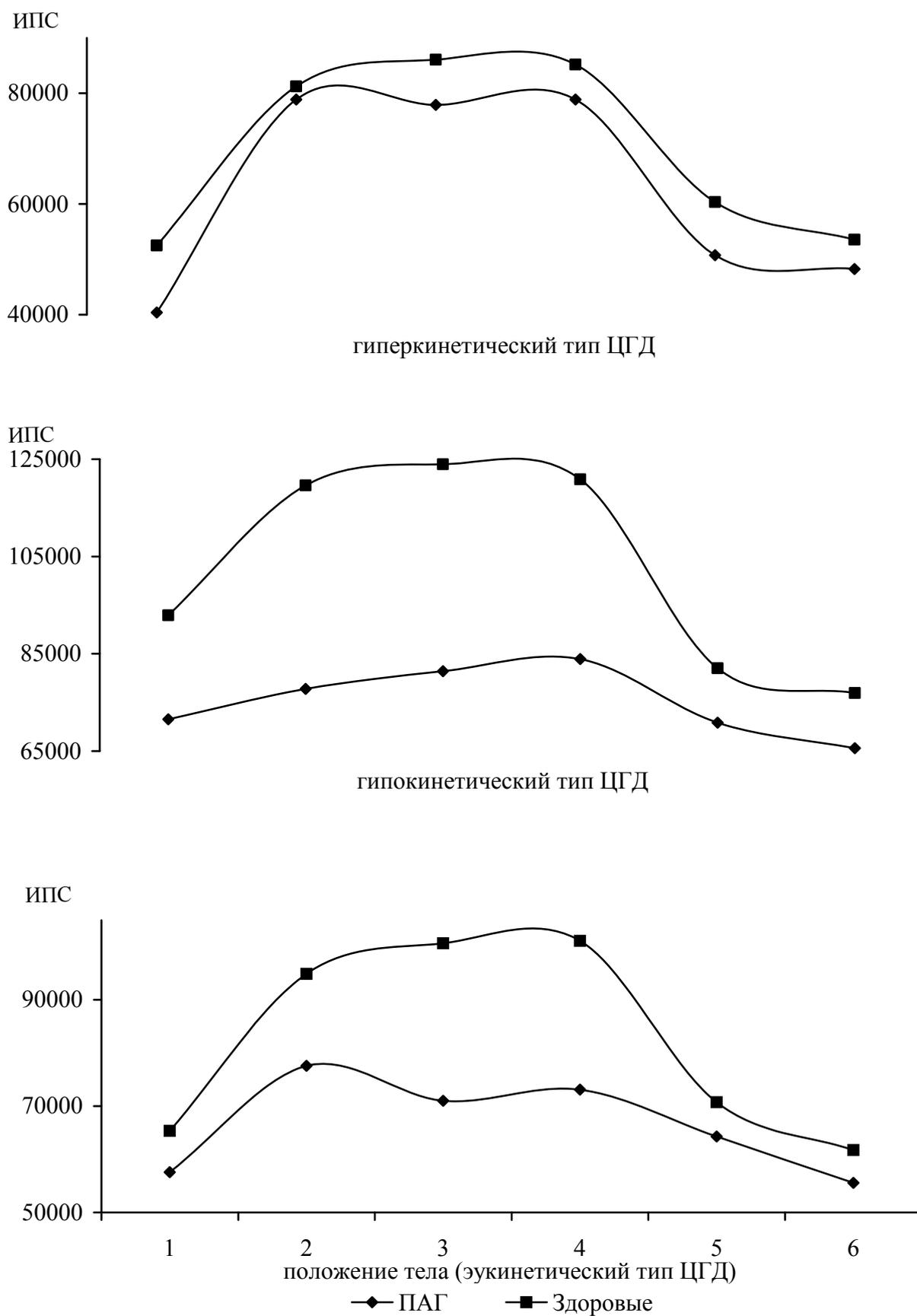


Рисунок 1 — Реакция ИПС на клиноортостатическую пробу у детей с первичной артериальной гипотензией

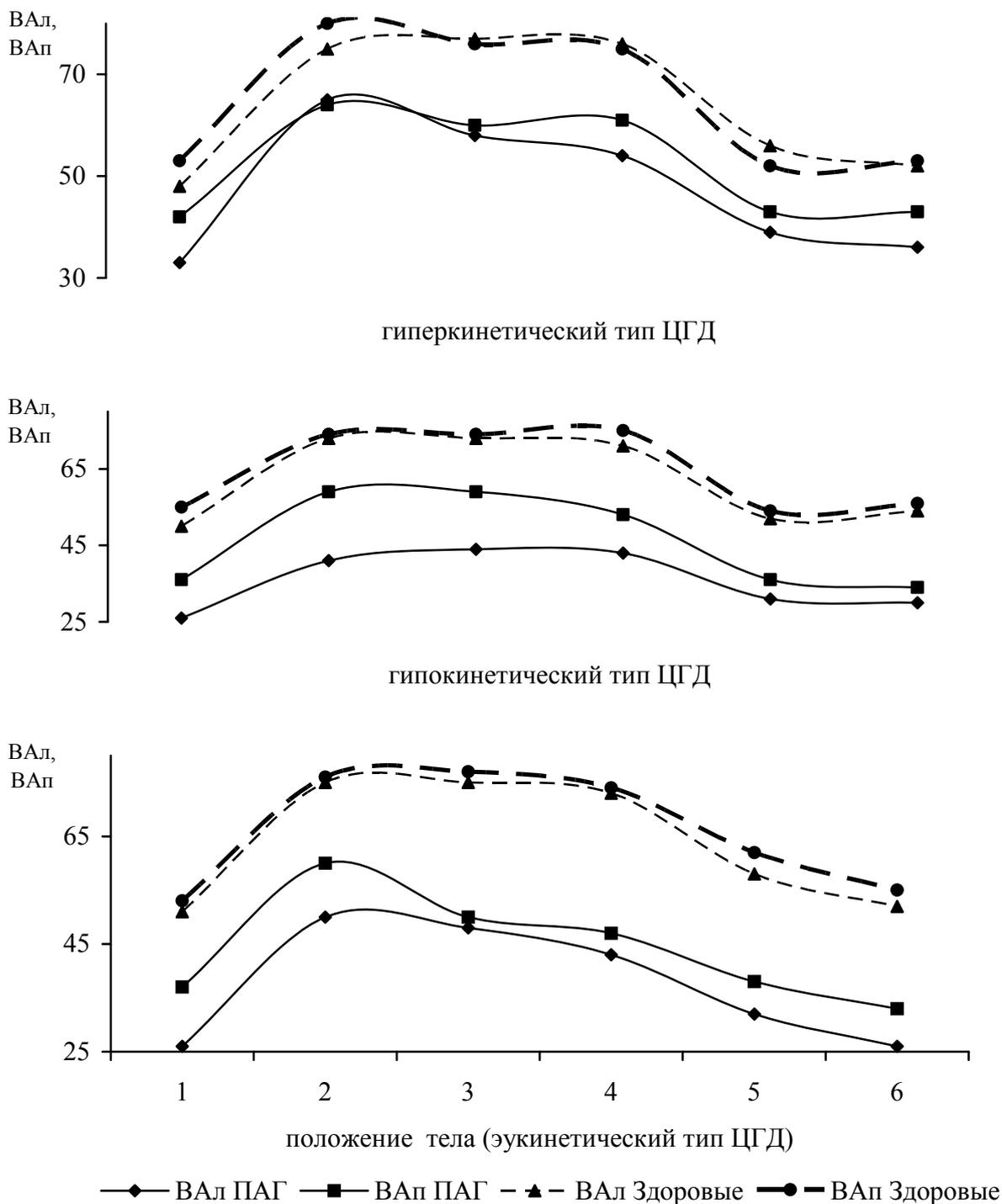


Рисунок 2 — Реакция ВАл и ВАп на клиноортостатическую пробу у детей с первичной артериальной гипотензией

Вместе с тем анализ реоплетизмограмм во втором положении КОП установил достоверное преобладание СИ ($p < 0,001$; $p < 0,001$), ИК ($p < 0,001$; $p < 0,001$), ОСВ ($p < 0,001$; $p < 0,001$) у больных с гипо- и эукинетическим вариантами ЦГД над показателями здоровых. Пациенты с гиперкинетическим типом имели достоверно низкие показатели МОК

($p < 0,01$), СИ ($p < 0,01$), ОСВ ($p < 0,001$), N ($p < 0,001$), А ($p < 0,001$) на первой минуте вертикального положения. Общее периферическое сопротивление оставалось пониженным только у больных с гипо- ($p < 0,001$), эукинетическим ($p < 0,001$) вариантами ЦГД и лишь имело тенденцию к снижению ($p < 0,1$) у детей с ПАГ гиперкинетического типа.

Таким образом, каждый вариант центрального кровотока на первой минуте вертикального положения имеет свои гемодинамические причины развития первичной артериальной гипотензии у детей. Недостаточная насосная и сократительная функция миокарда создает гемодинамическую составляющую болезни у больных с гиперкинетическим типом ЦГД. Причиной развития ПАГ у пациентов с гипо-, эукинетическими вариантами ЦГД является сохраняющийся гипотонус периферических сосудов. Церебральная гемодинамика у пациентов с ПАГ характеризуется низким периферическим сопротивлением мелких мозговых сосудов, гипотонией вен, затрудненным венозным оттоком, что клинически проявляется ощущением тяжести в затылке, лобно-височной области, диффузной головной болью.

Дальнейшее пребывание больных в вертикальном положении несколько изменяло соотношение показателей кардиокинетики и периферического сопротивления сосудов системного кровотока (таблица 3). У пациентов с гиперкинетическим вариантом ЦГД к низким величинам МОК, СИ, ИК, ОСВ, N, А присоединялся достоверно пониженный ИПС. Так, если у здоровых детей этот показатель на пятой минуте активного ортостаза составил $86062,1 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, на десятой — $85164,3 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, то у больных — $77875,1 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p < 0,01$) и $78883,1 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p < 0,05$) соответст-

венно. Пациенты с гипокинетическим типом ЦГД, имеющие преобладание МОК в третьем положении КОП, теряли его на десятой минуте вертикального положения. Вместе с тем у этой группы больных сохранялись достоверно высокие СИ ($p < 0,01$), ИК ($p < 0,001$), низкий ИПС ($p < 0,001$) и одинаковые ОСВ ($p < 0,1$), N ($p < 0,1$), А ($p < 0,1$). Пациенты эукинетического варианта ЦГД имели стабильно повышенные показатели насосной и сократительной функции сердца, обусловленные, на наш взгляд, гемодинамической компенсацией и направленными на поддержание артериального давления.

Десятиминутный активный ортостаз по-разному влиял на церебральную гемодинамику детей основной и контрольной групп (таблица 4). Если у здоровых детей нами не выявлено достоверных изменений в показателях РЭГ во втором, третьем и четвертом положениях КОП, то у больных эукинетического варианта ЦГД установлено падение ВАл на 7% ($p < 0,05$), ВАп — на 12,4% ($p < 0,001$), гипокинетического типа ЦГД — депрессия ВОл на 3,3% ($p < 0,02$) и ВОп на 4,1% ($p < 0,001$), гиперкинетического варианта ЦГД — снижение Ал на 0,029 ома ($p < 0,001$) и Ап на 0,023 ома ($p < 0,01$) соответственно. Такая изменчивость мозгового кровотока у пациентов, по-видимому, обусловлена срывом ауторегуляции и ее зависимостью от системного кровотока, что подтверждалось устойчивыми корреляционными связями между показателями РПГ и РЭГ.

Таблица 3 — Показатели центральной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией на десятой минуте активного ортостаза

Показатель	Гиперкинетический тип ЦГД		Гипокинетический тип ЦГД		Эукинетический тип ЦГД	
	ПАГ, n = 24	Здоровые, n = 25	ПАГ, n = 58	Здоровые, n = 30	ПАГ, n = 31	Здоровые, n = 30
АДс, мм рт. ст.	90,7 ± 0,73	109,8 ± 1,3****	92,3 ± 0,53	108,7 ± 0,87****	90,9 ± 0,56	105,8 ± 0,78****
АДд, мм рт. ст.	63,2 ± 0,87	78,3 ± 1,1****	63,0 ± 0,67	71,7 ± 0,87****	65,2 ± 0,62	71,8 ± 0,44****
ЧСС, уд/мин	91,1 ± 2,1	90,4 ± 1,7	93,5 ± 1,9	91,0 ± 1,6	102,4 ± 1,3	94,7 ± 1,3****
УО, мл	27,4 ± 0,73	34,2 ± 0,97****	24,6 ± 0,91	23,5 ± 0,89	28,3 ± 0,75	26,5 ± 0,70
МОК, мл/мин	2495,0 ± 80,2	3092,7 ± 77,4****	2299,8 ± 75,2	2138,9 ± 71,5	2899,3 ± 54,4	2508,4 ± 63,2****
СИ, мл/м ²	2078,3 ± 70,4	2474,3 ± 48,5****	1932,7 ± 67,8	1684,2 ± 53,4***	2352,1 ± 73,1	1959,4 ± 40,3****
ИПС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	78883,1 ± 1934,2	85164,3 ± 2315,1*	83903,8 ± 1987,0	120833,1 ± 2034,7****	73124,5 ± 2203,1	101129,7 ± 2015,4****

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,001$.

Таблица 4 — Показатели мозгового кровотока у детей с первичной артериальной гипотензией на десятой минуте активного ортостаза

Показатель	Гиперкинетический тип ЦГД		Гипокинетический тип ЦГД		Эукинетический тип ЦГД	
	ПАГ, n=24	Здоровые, n=25	ПАГ, n=58	Здоровые, n=30	ПАГ, n=31	Здоровые, n=30
ВАл, %	54,2±1,4	75,9±2,1****	42,7±1,9	71,3±2,6****	43,2±2,1	73,3±2,8****
ВОл, %	21,3±1,4	6,2±0,89****	22,0±1,11	8,5±0,85****	28,1±1,73	8,4±0,84****
Ал, ом	0,158±0,005	0,178±0,007*	0,194±0,005	0,192±0,004	0,188±0,003	0,190±0,005
Фл, ом/с	0,30±0,02	0,39±0,03**	0,43±0,01	0,44±0,01	0,42±0,01	0,43±0,02
ДОл, %	63,5±0,88	67,7±1,2***	63,8±0,78	66,7±0,88**	63,8±0,82	68,1±0,94****
ВАп, %	61,1±1,4	75,7±2,0****	53,1±1,4	75,3±2,5****	47,4±1,7	74,4±2,8****
ВОп, %	20,1±1,1	8,8±0,91****	21,3±1,07	8,8±0,78****	22,8±1,11	8,0±0,88****
Ап, ом	0,163±0,005	0,178±0,004**	0,188±0,006	0,190±0,005	0,189±0,004	0,190±0,005
Фп, ом/с	0,32±0,02	0,40±0,02***	0,41±0,02	0,42±0,01	0,44±0,01	0,44±0,01
ДОп, %	63,7±0,85	69,1±1,1****	64,1±0,82	67,5±0,89****	63,5±0,75	67,1±0,91***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,001$.

Переход из вертикального в горизонтальное положение сопровождался однотипным ответом центрального кровотока у детей обеих групп и приводил к снижению ЧСС, ИПС и росту УО, МОК, СИ, ИК, ОСВ, N, А. Сопоставление гемодинамических параметров на первой минуте горизонтального положения выявило достоверное преобладание МОК ($p < 0,001$), СИ ($p < 0,05$), ИПС ($p < 0,001$) здоровых детей над показателями больных гипокинетического типа ЦГД. Пациенты с гипер-, эукинетическим вариантами центрального кровотока сохраняли нормальные величины МОК ($p < 0,1$), СИ ($p < 0,1$), ИК ($p < 0,1$) и низкий ИПС. Так, у больных с гиперкинетическим типом ЦГД этот показатель составил $50743,7 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ против $60362, 2 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ здоровых ($p < 0,001$), а у пациентов с эукинетическим вариантом — $64310,0 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ против $70730,6 \text{ дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p < 0,02$).

Что касается церебрального кровообращения, то повторный переход и пятиминутное пребывание в положении лежа приводили к снижению тонуса мозговых сосудов, его асимметрии и несоответствию между величинами ВА и ВО. Наиболее выраженными оставались расстройства у больных с гипер- и гипокинетическим вариантами ЦГД. Если у пациентов с эукинетиче-

ским типом центрального кровотока ВА составил 48,4% и 50,7%, ВО — 24,3% и 24,0%, то у больных с гипокинетическим вариантом — 31,2% ($p < 0,001$) и 35,3% ($p < 0,001$), 28,7% ($p < 0,01$) и 29,1% ($p < 0,02$), а с гиперкинетическим типом ЦГД — 36,4% ($p < 0,001$) и 43,4% ($p < 0,01$), 39,7% ($p < 0,001$) и 30,8% ($p < 0,01$) соответственно.

Приведенные данные дают основание считать, что церебральный кровоток детей с ПАГ имеет некоторые особенности в различных положениях тела. Низкое периферическое сопротивление мозговых сосудов, гипотонус вен, резко затрудненный венозный возврат в горизонтальном положении приводят к избыточному наполнению кровью внутричерепной венозной системы, повышению давления в венозных синусах и возникновению цефалгий. В вертикальном положении влияние силы тяжести, повышение активности сосудодвигательного центра, симпатической нервной системы приводит к повышению тонуса церебральных сосудов и некоторому улучшению венозного оттока. Вместе с тем эти изменения являются недостаточными для ликвидации расстройств мозгового кровообращения, что клинически проявляется уменьшением интенсивности, но не исчезновением головной боли у детей с ПАГ.

Повторное горизонтальное положение по-разному влияло на гемодинамические соотношения насосной функции сердца и общего периферического сопротивления в каждой из наблюдаемых нами групп. У здоровых детей гиперкинетического варианта ЦГД пятиминутное положение лежа приводило к достоверному снижению ИПС ($p < 0,01$) и росту МОК ($p < 0,001$), СИ ($p < 0,001$), ИК ($p < 0,05$), ОСВ ($p < 0,01$), N ($p < 0,01$), A ($p < 0,001$), что обеспечивало однотипность центрального кровотока в шестом и первом положении КОП. Показатели МОК, СИ, ИК, ИПС больных не менялись и оставались достоверно сниженными по сравнению с контролем. Если у здоровых детей на пятой минуте горизонтального положения МОК составил 4366,1 мл/мин, СИ — 3491,8 мл/м², ИПС — 53567,5 дин²×с×см⁻⁵, то у пациентов с ПАГ — 3692,4 мл/мин ($p < 0,001$), 3080,4 мл/м² ($p < 0,001$), 48224,3 дин²×с×см⁻⁵ ($p < 0,05$) соответственно. Пациенты с гипокинетическим типом ЦГД имели низкие показатели кардиокинетики и тонуса периферических сосудов. Что касается больных с эукинетическим вариантом ЦГД, то одинаковые УО, МОК, СИ, ИК сочетались с пониженным общим периферическим сопротивлением.

Таким образом, у пациентов с первичной артериальной гипотензией устанавливается разнонаправленный характер центральной, мозговой и внутрисердечной гемодинамики, который необходимо учитывать при обследовании, лечении и реабилитации больных детей.

Выводы

1. Морфофункциональные свойства миокарда пациентов с первичной артериальной гипотензией, независимо от типа центральной гемодинамики, характеризуются высокими систолическими размерами сердца и разнонаправленным снижением сократительной функции миокарда.

2. Основными гемодинамическими расстройствами системного кровотока у больных детей являются гипотонус периферических сосудов и неадекватная инотропная функция сердца в различных положениях клиноортостатической пробы.

3. Мозговое кровообращение пациентов с первичной артериальной гипотензией теряет свою автономность, зависит от центральной гемодинамики и проявляется устойчивой гипотонией церебральных сосудов мелкого калибра, затрудненным венозным возвратом из полости черепа в каждом положении активного клиноортостаза.

4. Клиноортостатическая проба позволяет выявить наиболее значимые гемодинамические расстройства у больных детей и может широко применяться в поликлиническом и стационарном звене практического здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция VII / Д. М. Аронов [и др.]; Кардиология. — 1996. — № 7. — С. 77–82.
2. Белозеров, Ю. М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю. М. Белозеров, В. В. Болбиков. — М.: Изд. «МЕДпресс», 2001. — 176 с.
3. Первичная артериальная гипотензия у детей / Н. А. Белоконь [и др.] // МРЖ. — 1989. — № 11. — С. 17–24.
4. Состояние механизмов вегетативной регуляции при артериальной гипотензии / А. М. Вейн [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1998. — № 4. — С. 20–24.
5. Гембицкий, Е. В. Артериальная гипотензия / Е. В. Гембицкий // Клиническая медицина. — 1997. — № 1. — С. 56–60.
6. Глезер, Г. А. Ортостатическая проба в клинической практике / Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко, М. Г. Глезер // Клиническая медицина. — 1995. — № 2. — С. 52–54.
7. Инструментальные методы исследования в кардиологии: руководство / Под ред. Г. И. Сидоренко. — Мн., 1994.
8. Леонтьева, И. В. Функциональная кардиоваскулярная патология у детей с отягощенной по ишемической болезни сердца наследственностью и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / И. В. Леонтьева // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. — 1994. — № 3. — С. 34–36.
9. Мутафьян, О. А. Артериальные гипертензии и гипотензии у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб.: Невский диалект, 2002. — С. 143.
10. Wober Bingal, C. Cephalgia / C. Wober Bingal, C. Wober, C. Wagntr-Ennsgraber. — 1996. — P. 107–112.

УДК 572.087=055.15

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАЛЬЧИКОВ 7–17 ЛЕТ****И. А. Чешик, С. Б. Мельнов****Гомельский государственный медицинский университет
Международный экологический университет им. А.Д. Сахарова, Минск**

Проведено антропометрическое обследование 255 мальчиков в возрасте от 7 до 17 лет. Основные показатели антропологического статуса включали длину и массу тела, окружность грудной клетки, ширину плеч и таза. Произведена статистическая обработка полученных данных. Выявлены особенности физического развития, характерные для данного региона.

Ключевые слова: антропометрия, физическое развитие, дети, подростки.

**TYPICAL ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS
OF BOYS AT THE AGE OF 7 TO 17****I. A. Cheshik, S. B. Melnov****Gomel State Medical University
International Sakharov Environmental University, Minsk**

The anthropometric measurements of 255 boys at the age of 7 to 17 has been performed. Key measurements included body mass, chest circumference, shoulder and pelvis width dimension. The received data was statistically processed. Certain features of physical development, specific for Gomel region, were revealed.

Key words: anthropometry, physical development, children, youth, teenager.

Введение

Уровень физического развития (ФР) отражает влияние многочисленных эндогенных и экзогенных факторов и поэтому является важным показателем регулярного динамического наблюдения за состоянием здоровья и развития ребенка, который должен постоянно находиться в поле зрения специалистов [1, 2].

При этом не существует однозначного мнения о взаимосвязях между ФР, состоянием здоровья и заболеваемостью. Это связано с тем, что отражая процессы роста и формирования организма в целом, ФР непосредственно зависит от состояния здоровья. С другой стороны, ФР во многом определяет течение и исход любой болезни.

Одной из наиболее существенных особенностей ФР детей и подростков является неравномерность скорости роста. Так, отмечено, что дистальные сегменты тела растут с большей скоростью и в более короткий срок по сравнению с верхними или проксимальными сегментами.

В последнее время в ряде, в первую очередь, развитых стран мира были отме-

чены процессы выраженного ускорения роста и развития — акселерация, которая выражалась в сокращении сроков полового созревания и достижения максимальных показателей длины тела (ДТ).

Но начиная с конца 80-х, начала 90-х годов XX столетия стали появляться первые признаки стабилизации или затухания акселерации, в свою очередь, проявляющиеся в снижении темпов роста, уменьшении прибавки в массе тела (МТ) при общем отставании в ДТ [3–5]. При этом наибольший процент отставания по этим параметрам приходится на возраст 12–13 лет, т. е. на пубертатный период [6]. Эти явления могут быть расценены как завершение процессов ускоренного роста и развития школьников в конце XX века и постепенная смена акселерации ретардацией [7].

Целью данного исследования явилось выявление особенностей антропологического статуса мальчиков, проживающих на территории Гомельского региона в связи с его особыми экологическими условиями.

Материалы и методы

Нами было проведено антропометрическое обследование 255 мальчиков в возрасте от 7 до 17 лет, проживающих на территории Буда-Кошелевского, Хойникского, Чечерского и Добрушского районов.

Возраст считали с интервалом в один год в соответствии с принятой в антропологии методикой. Так, к группе 7-летних относились дети от 6 лет 6 месяцев до 7 лет 5 месяцев и 29 дней и т. д.

Антропометрические данные собирались с использованием унифицированных методик В. В. Бунака [8, 9] и В. П. Алексеева [10], включая следующие показатели ФР: МТ, ДТ, окружность грудной клетки (ОГК), ширина плеч (ШП), ширина таза (ШТ), другие антропометрические показатели, а также их соотношения — антропометрические указатели и индексы.

Использовался стандартизированный антропометрический набор инструментов — медицинские весы с ценой деления шкалы до 0,1 кг, вертикальный антропометр с градуировкой до 1 мм, нерастяжимая сантиметровая лента, тазометр, штангенциркуль. Все исследования проводились с использованием одного и того же инструмента.

По результатам морфофункционального исследования была создана компьютерная база данных (компьютерные пакеты программ «Microsoft Excel 2003»).

Для характеристики обследованных групп использован стандартный методический подход, основанный на расчете описательных статистик [11].

Для выявления различий между группами использовали параметрические и непараметрические критерии. При нормальном распределении данных в выборках для проверки статистических гипотез пользовались параметрическим критерием Стьюдента (t-критерием) [12]. Значение $p < 0,05$ считалось надежной границей статистической значимости, как это принято в биометрических исследованиях. В случае непараметрических выборок использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета компьютерных программ «Microsoft Excel 2003» и «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Анализ данных, представленных на рисунке 1, свидетельствует о том, что у обследованной группы мальчиков с возрастом имеет место поступательное увеличение прироста ДТ. Однако в возрастном интервале от 9 до 10 лет отмечается выход на «плато» ($134,3 \pm 0,7$ и $134,2 \pm 1,4$ см соответственно), а в период с 16 до 17 лет происходит стабилизация этого показателя ($172,3 \pm 0,95$ и $172,3 \pm 0,99$ см соответственно). Это является закономерным отражением особенностей этого возрастного периода и соответствует данным литературы последних лет [13, 14].

Наиболее выраженное увеличение ДТ у мальчиков происходит в возрастных периодах от 7 до 9 и от 10 до 11 лет. Так, интервал 7–8 лет характеризуется абсолютной величиной среднего прироста 5,0 см, а относительной — $4,09 \pm 3,05\%$ ($p < 0,001$) от исходной величины. В период от 8 до 9 лет прирост ДТ составляет 7,2 см или $5,36 \pm 2,95\%$ ($p < 0,001$); от 10 до 11 лет — 6,4 см или $4,76 \pm 3,50\%$ ($p < 0,01$).

Максимальные значения величины прироста ДТ наблюдаются в возрастном диапазоне 12–15 лет и составляет 25,9 см или $17,89 \pm 5,12\%$. Однако следует отметить, что в период от 12 до 14 лет у мальчиков наблюдается и наибольшая вариабельность этого антропометрического параметра. Так, в 12 лет величина этого признака составляет $144,7 \pm 4,3$ см, в 13 лет — $153,6 \pm 4,4$ см, в 14 лет — $162,4 \pm 4,4$ см. Такие показатели скорее всего обусловлены началом периода полового созревания в этом возрасте и выбросом в кровь большого количества тестостерона. Значительная вариабельность ДТ в данном случае отражает неодновременное начало периода полового созревания и, соответственно, разное время начала ростового скачка. Как следствие, различия по ДТ между данными возрастными группами не являются статистически достоверными.

За весь период, от 7 до 17 лет абсолютный прирост ДТ имеет значение 50,2 см, а относительный — $41,11 \pm 3,08\%$.

Что касается линейных размеров отдельных частей тела (рисунок 2), то и в данном случае прослеживается картина, аналогичная динамике основных ростовых показателей, представленных на рисунок 1.

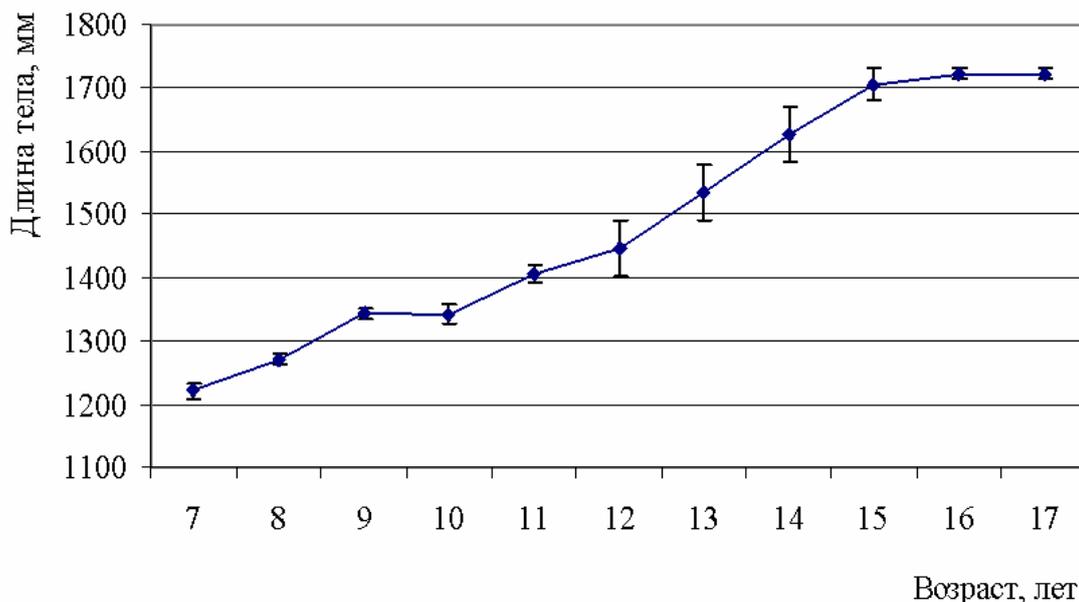


Рисунок 1 — Возрастная динамика длины тела

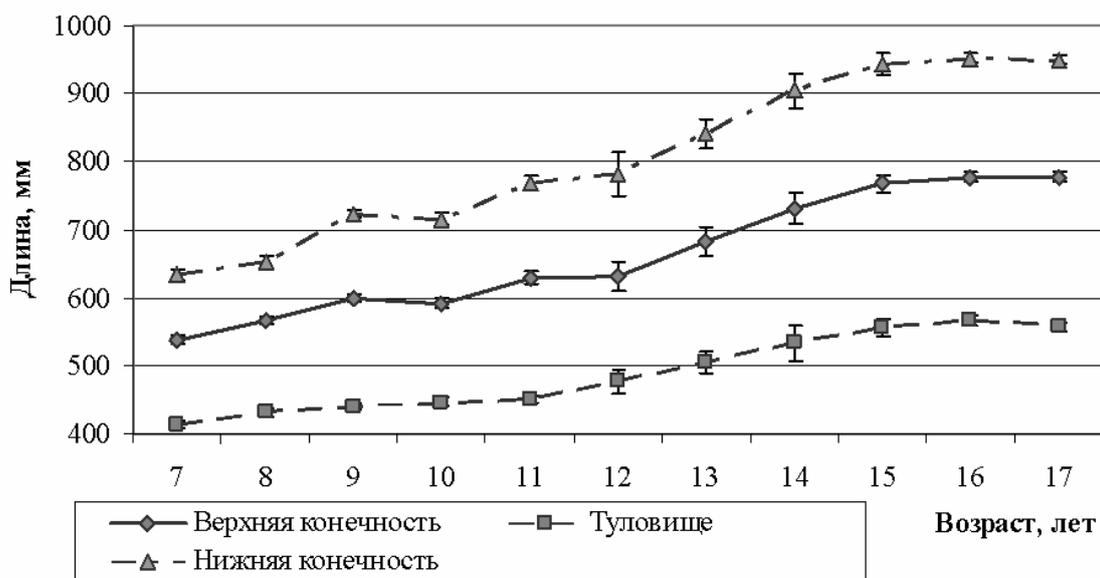


Рисунок 2 — Возрастная динамика длины отдельных сегментов тела

Так, в динамике увеличения длины верхней конечности (ДВК) наблюдается два периода остановки прироста: первый — между 9 и 10 годами ($59,9 \pm 0,5$ и $59,1 \pm 0,7$ см соответственно), второй — между 16 и 17 годами ($77,7 \pm 0,7$ и $77,7 \pm 0,6$ см соответственно). В другие возрастные интервалы прирост протекает с различной интенсивностью. Наибольшие его значения демонстрируют два интервала: 12–13 и 13–14 лет. В первом величина абсолютного прироста составляет 5,0 см, а относительного — $7,91 \pm$

$2,50\%$ ($p < 0,05$), во втором, соответственно — 4,9 см и $7,27 \pm 5,09\%$ ($p < 0,05$).

В целом, в сравнении с 7-летним возрастом, к 17 годам ДВК увеличивается на 23,9 см, или $44,42 \pm 3,11\%$.

Кривая прироста длины нижней конечности (ДлНК) практически повторяет кривую прироста ДВК (рисунок 2). Первый период стабилизации этого параметра наблюдается между 9 и 10 годами ($72,3 \pm 0,6$ и $71,5 \pm 0,8$ см соответственно), второй — между 16 и 17 ($95,2 \pm 0,7$ и $95,0 \pm 0,6$ см

соответственно). Наиболее существенный прирост ДлНК имеет место в возрастном интервале 8–9 лет: 7,1 см, или $10,88 \pm 4,08\%$ ($p < 0,001$).

В возрастном интервале от 7 до 16 лет показатели абсолютного и относительного прироста ДлНК составляют, соответственно, 31,8 см и $50,35 \pm 3,13\%$.

Увеличение длины туловища (ДТл) имеет место во всех исследованных возрастных интервалах, за исключением промежутка 16–17 лет, для которого характерно его стабилизация ($56,6 \pm 0,7$ и $55,8 \pm 0,7$ см соответственно). В целом за период от 7 до 16 лет его прирост составил 15,3 см, или $37,04 \pm 3,02\%$.

Комплексный анализ позволяет констатировать, что наиболее существенный вклад в показатель прироста этого параметра вносят возрастные интервалы 7–8 лет и 11–15 лет. В первом прирост ДТл составляет 1,8 см, или $4,38 \pm 3,15\%$ ($p < 0,05$), во втором — 10,4 см, или $22,96 \pm 5,13\%$ ($p < 0,001$).

При этом, анализируя относительный прирост отдельных сегментов тела, следует отметить, что увеличение ДлНК вносит более существенный, по сравнению с увеличением ДТл, вклад в ежегодный прирост ДТ (рисунок 2а), особенно в возрастные интервалы 8–9 лет, 10–11 лет и 12–14 лет.

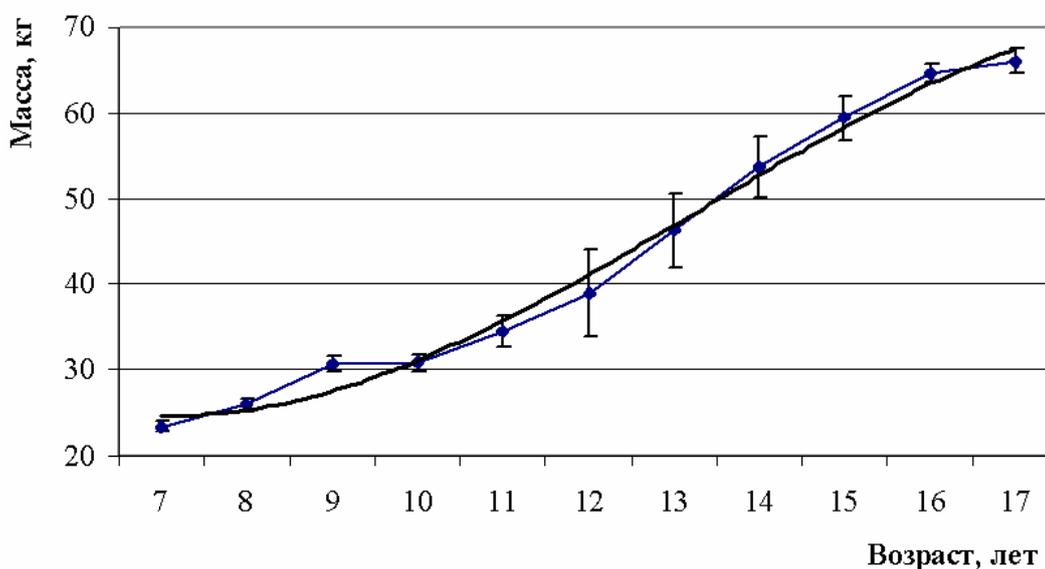


Рисунок 3 — Возрастная динамика массы тела

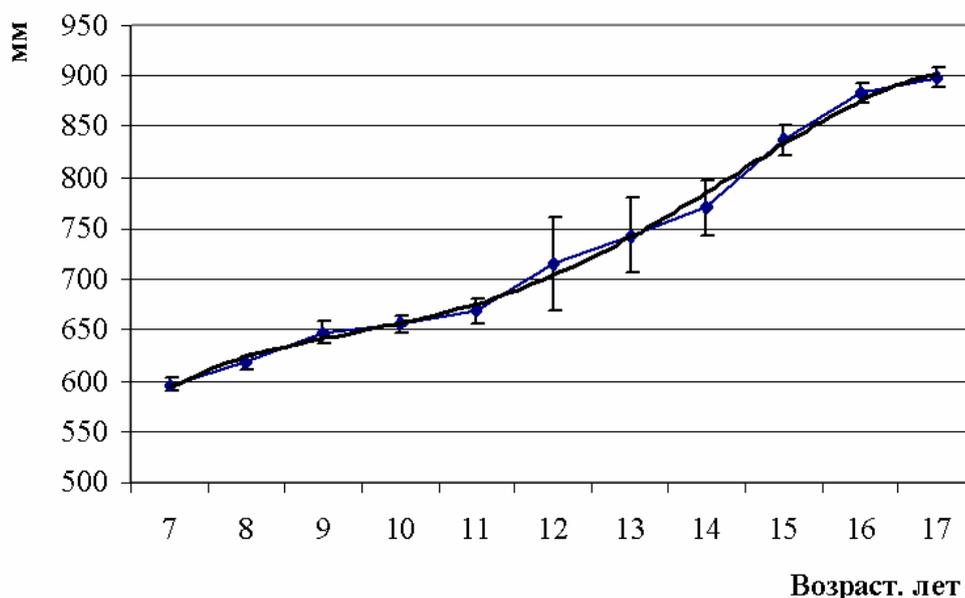


Рисунок 4 — Возрастная динамика окружности грудной клетки

Изменение МТ с возрастом (рисунок 3) в целом отражает общую тенденцию, присутствующую ростовым параметрам, и характеризуется постоянным нарастанием величины данного показателя во всех возрастных периодах, за исключением 9–10-летнего возраста, в котором происходит задержка прироста ($30,65 \pm 0,91$ и $30,85 \pm 1,08$ кг соответственно). Стоит отметить, что в этом же возрастном интервале происходит задержка прироста ДТ. Наиболее значимыми в отношении прироста МТ являются следующие возрастные периоды: 7–8 лет, величина прироста в котором составляет 2,54 кг, или $10,86 \pm 4,80\%$ ($p < 0,05$); 8–9 лет — прирост составляет 4,73 кг, или $18,24 \pm 5,11\%$ ($p < 0,001$); 10–11 лет — 3,70 кг, или $11,99 \pm 5,34\%$. Существенный прирост МТ происходит также в возрастных интервалах 11–12, 12–13 и 13–14 лет и составляет, соответственно, 4,40 кг ($12,73 \pm 6,08\%$), 7,36 кг ($18,89 \pm 7,26\%$) и 7,36 кг ($15,89 \pm 6,91\%$), однако различия между этими группами не являются статистически достоверными из-за высокой вариабельности данного признака в возрастных группах 12, 13 и 14 лет. В интервале от 15 до 16 лет происходит прирост МТ, абсолютная и относительная величина которого составляет, соответственно, 5,22 кг и $8,78 \pm 3,68\%$, однако при

этом отсутствует прирост лонгитудинальных показателей (рисунок 1). Учитывая продолжающийся в этом возрасте рост ШП и ШТ (рисунок 5), эта тенденция является показателем формирования телосложения по мужскому типу.

За весь период обследования, от 7 до 17 лет, прирост МТ составляет 42,69 кг, или $182,59 \pm 7,69\%$ от исходной величины.

Увеличение ОГК происходит во всех возрастных периодах с различной интенсивностью, но без заметных остановок прироста этого параметра (рисунок 4). Ее существенный прирост происходит в интервале от 11 до 14 лет и составляет 10,05 см, или $15,01 \pm 4,81\%$ ($p < 0,01$) от показателя 11-летнего возраста. Более интенсивный абсолютный прирост этого параметра, составляющий 11,30 см ($p < 0,001$), происходит в интервале от 14 до 16 лет ($p < 0,001$). Относительный прирост при этом составляет $14,68 \pm 4,17\%$. Наименьший прирост ОГК происходит в возрастных интервалах 9–11 лет и составляет за этот период 2,18 см, или $3,36 \pm 2,15\%$, а также 16–17 лет — 1,63 см, или $1,84 \pm 1,44\%$, однако не является статистически значимым. Следует отметить, что за 10-летний интервал прирост ОГК составил 30,30 см, или $50,83 \pm 3,13\%$ от показателя в 7-летнем возрасте.

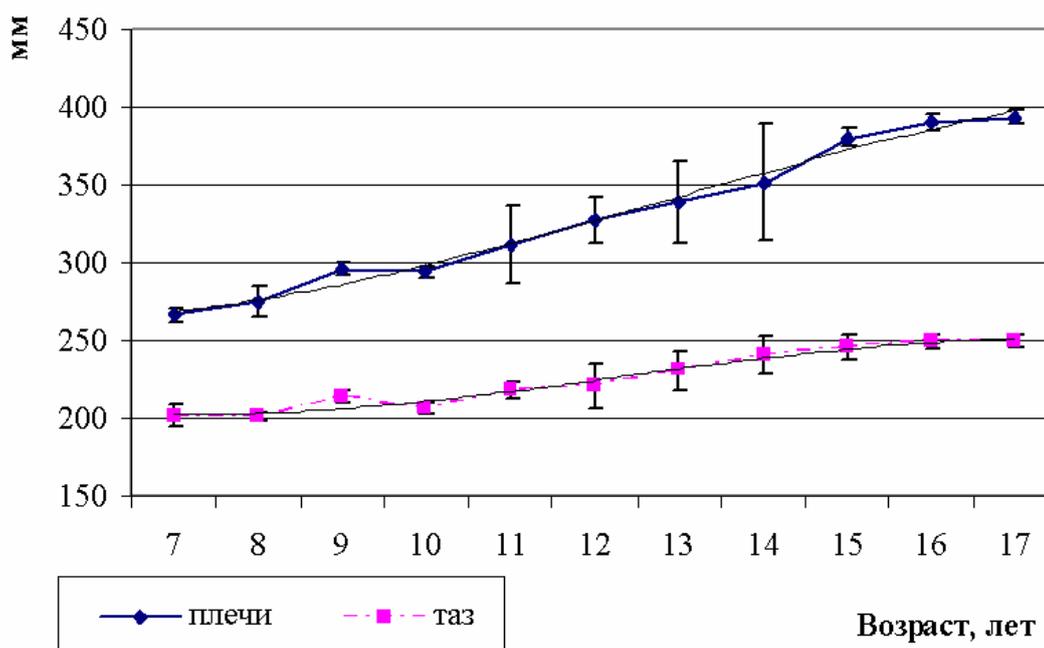


Рисунок 5 — Возрастная динамика ширины плеч и таза

При общем поступательном нарастании для ШП (рисунок 5) характерен период «покоя» в 9–10 лет (соответственно, $29,5 \pm 0,4$ и $29,4 \pm 0,3$ см) и явное замедление прироста между 16 и 17 годами ($39,0 \pm 0,5$ и $39,3 \pm 0,4$ см соответственно). Существенный вклад в увеличение этого показателя в целом вносят годовые интервалы 7–8 лет — $0,9$ см, или $3,38 \pm 2,78\%$ ($p < 0,01$), 8–9 лет — $2,0$ см, или $7,27 \pm 3,41\%$ ($p < 0,05$), 10–11 лет — $1,8$ см, или $6,12 \pm 3,94\%$ ($p < 0,01$). За период от 7 до 17 лет прирост величины этого антропометрического параметра составляет $12,7$ см, или $47,78 \pm 3,12\%$.

В отличие от динамики прироста ШП, темпы прироста ШТ у мальчиков дважды выходят на «плато»: в 7–8 лет, когда величина этого показателя составляет, соответственно, $20,1 \pm 0,6$ и $20,1 \pm 0,2$ см, и одновременно с ШП в 9–10 лет ($21,4 \pm 0,3$ и $20,6 \pm 0,3$ см соответственно). Заслуживает особого внимания и тот факт, что в 9–10 лет отсутствие прироста происходит одновременно у широтных и лонгитудинальных показателей, что может рассматриваться как универсальное явление.

Наиболее существенный прирост ШТ происходит у мальчиков в двух возрастных периодах: 8–9 лет, когда абсолютный прирост данного показателя составляет $1,3$ см, а относительный — $6,52 \pm 3,24\%$ ($p < 0,01$) и 10–11 лет, соответственно, $1,2$ см и $5,92 \pm 3,87\%$, однако разница не являлась статистически значимой. В других годовых интервалах абсолютные и относительные показатели прироста не столь значимы. Следует отметить, что в интервале от 7 до 17 лет прирост ШТ мальчиков составил $4,9$ см ($24,38 \pm 2,68\%$).

Выраженная активизация ростовых процессов по указанным показателям в группе мальчиков начинается с 11 лет. При этом увеличение прироста показателей таких параметров как ШП и поперечный диаметр грудной клетки идет значительно быстрее, чем увеличение ШТ, что объясняется формированием телосложения по мужскому типу и связано с изменением гормонального статуса.

В 14–15-летнем возрасте, когда прирост ШТ начинает существенно снижаться, в динамике прироста ШП наблюдается ростовой «скачок». Это позволяет рассматривать указанные факты как отражение общебиологических закономерностей

и свидетельство отсутствия существенных отклонений от нормы. Нами отмечено, что ШП мальчиков нашей выборки до 11 лет практически не отличается от таковой в сравнении с данными других исследований [4, 7]. Однако с 12 лет мальчики всех возрастных групп нашей выборки имеют большую ШП, чем обследуемые ранее другими авторами, что может быть следствием процессов акселерации, на которые в последнее время указывает значительная часть антропологов и педиатров.

Выводы

В исследованной группе мальчиков отмечается поступательное увеличение ДТ во всех возрастных группах с «выходом на плато» в интервалах 9–10 и 15–17 лет. Наибольшая активизация прироста этого показателя отмечается в интервале от 12 до 15 лет.

Динамика прироста длины отдельных сегментов тела аналогична таковой для ДТ в целом, однако нарастание последнего параметра происходит более выражено, в основном за счет прироста длины нижней конечности.

Активизация прироста широтных показателей у мальчиков наблюдается с 11-летнего возраста и характеризуется замедлением в 9–10 и 15–17 лет. Задержка прироста ШП и ШТ происходит одновременно с задержкой прироста лонгитудинальных показателей.

Для окружности грудной клетки характерно постепенное нарастание во всех возрастных группах с незначительной активизацией в 11–16 лет и без заметных остановок в 9–10-летнем возрасте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Динамика физического развития школьников Нижнего Новгорода / Н. А. Матвеева [и др.] // Гигиена и санитария. — 1997. — № 2. — С. 26–28.
2. Клиорин, А. И. Конституция человека / А. И. Клиорин // Terra Medica. — 1996. — № 4. — С. 4–9.
3. Ляликов, С. А. Регионарные особенности физического развития детей и подростков Беларуси / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов // Экологическая антропология. — Минск-Люблин-Лодзь, 1997. — С. 99–103.
4. Морфофункциональные особенности подросткового возраста / Л. А. Щеплягина [и др.] // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 31–36.
5. Проблемы здоровья детей и их физического развития / М. В. Антропова [и др.] // Здоровоохранение Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 17–21.

6. Акиншин, В. И. Особенности физического развития школьников Белгородской области / В. И. Акиншин, В. И. Мелехова, К. Д. Никитин // *Здравоохранение Рос. Федерации*. — 1998. — № 4. — С. 54.
7. Суханова, Н. Н. Физическое развитие школьников к концу XX века: анализ и прогноз / Н. Н. Суханова // *Рос. педиатр. журн.* — 1999. — № 2. — С. 36–41.
8. Суханова, Н. Н. Методика антропометрических исследований / Н. Н. Суханова. — М.: Изд-во МГУ, 1931. — 121 с.
9. Бунак, В. В. Опыт типологии пропорций тела и стандартизации главных антропометрических размеров / В. В. Бунак // *Учен. записки МГУ*. — 1937. — Вып. 10. — С. 7–102.
10. Алексеев, В. П. Краниология. Методика антропологических исследований / В. П. Алексеев, Г. Ф. Дебец. — М.: Медицина, 1964. — 368 с.
11. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер., 2001. — 656 с.
12. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.
13. Мельник, В. А. Гармоничность физического развития городских и сельских детей в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика // *X съезд Белорусского общества физиологов: Тез. докл.* — Мн., 2001. — С. 106.
14. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин [и др.] // *Гигиена и санитария*. — 2000. — № 1. — С. 59–62.

Поступила 07.05.2007

УДК: 616.419-097.4:612.41

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (CD34+)

А. Н. Кондрачук, И. С. Стельмаченок, Е. В. Воропаев, В. И. Николаев

Гомельский государственный медицинский университет

В кратком обзоре рассмотрены особенности различных методов выделения и культивирования гемопоэтических стволовых клеток (CD34+), проведен их сравнительный анализ. Выделены основные направления развития клеточной терапии. Описаны преимущества метода иммуномагнитной сепарации перед другими методами. Представлены данные проведенных пилотных опытов по выделению стволовых клеток на базе ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Ключевые слова: стволовые клетки, иммуномагнитная сепарация, проточная цитометрия, клеточная терапия.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HEMATOPOIETIC STEM CELLS (CD34 +) EXTRACTION METHODS

A. N. Kondrachuk, I. S. Stelmachenok, E. V. Voropaev, V. I. Nikolaev

Gomel State Medical University

In the short review article considered peculiarity of the various extraction and culture methods of the hematopoietic stem cells CD34+, carried out their comparative analysis. The main directions of the cellular therapy development detailed. An advantages of immunomagnetic separations method as compared with other methods described. The results of pilot experiences of stem cells extraction in Central Research Laboratory of Gomel's state medical university represented.

Key words: stem cells, immunomagnetic separation, flow cytometry, cellular therapy.

Термин «стволовая клетка» применительно к кроветворной ткани впервые был предложен русским гистологом А. А. Мак-

симовым в 1908 г. на съезде гематологического общества в Берлине. Родоначальниками отечественной школы биологии ство-

ловых клеток являются советские ученые И. Л. Чертков и А. С. Фриденштейн, которые в 1960-х годах при изучении клеточного состава костного мозга открыли в его строме мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки. Это открытие положило начало интенсивному изучению стволовых клеток и развитию регенеративной медицины. В 1981 г. ученый из США М. Эванс впервые выделил плюрипотентные линии стволовых клеток из бластоцисты мыши, а в 1998 г. американскими исследователями Д. Томпсоном и Д. Герхартом были получены эмбриональные стволовые клетки из бластоцисты 4-дневного эмбриона человека [1]. Выделение эмбриональных стволовых клеток в 1999 году было признано авторитетным журналом «Science» третьим по значимости событием в биологии XX века после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека».

Стволовые клетки (СК) — это недифференцированные клетки, способные как к самоподдержанию, так и к дифференцировке в зрелые специализированные клетки. В основу классификации стволовых клеток положены источник их происхождения и потенциал дифференцировки [2].

В настоящее время наиболее распространены два вида классификации СК:

1. По источнику их получения (локализации).
2. По числу различных типов специализированных клеток, начало которым может дать данная стволовая клетка.

Согласно первому виду классификации выделяют эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и стволовые клетки взрослого организма (ВСК).

ЭСК получают из внутренней клеточной массы (inner cell mass) бластоцисты — одной из самых ранних стадий развития эмбриона. В результате того, что генная информация, заключенная в ядре ЭСК, находится как бы в «нулевой точке», из них могут развиваться клетки любых типов [1, 3].

ВСК — как свидетельствует само название, рассеяны по тканям взрослого организма, а значит, их в свою очередь можно классифицировать по видам тканей, в которых они локализованы.

Фетальные СК получают из абортивно-го материала (фетусов на 6–12 неделе разви-

тия). Использование их требует определенной осторожности, в первую очередь из-за возможного заражения пациентов вирусом СПИ-Да, цитомегаловирусом, микоплазмой [4].

Стволовые клетки пуповинной крови. Создаваемые в настоящее время банки пуповинной крови позволяют решить проблему аутологичной и родственной пересадки стволовой клетки в будущем и при необходимости спасти жизнь и самому донору, при рождении которого были помещены в банк его клетки, и его родственникам.

Стволовые клетки костного мозга человека. Костный мозг является традиционным и самым доступным источником стволовых клеток, концентрация которых там максимальна. В костном мозге выделяют сразу два вида стволовых клеток: первый — это кроветворные стволовые клетки, то есть те, из которых формируются все клетки крови; второй — это мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки, которые регенерируют другие ткани человеческого организма [5].

Взрослые стволовые клетки (соматические) — это недифференцированные клетки, которые находятся между дифференцированными клетками в тканях и органах и могут дифференцироваться в основные специализированные типы клеток этой ткани или органа. В каждой ткани имеется очень незначительное количество СК. Считается, что СК находятся в определенной зоне каждой ткани и остаются в «спящем состоянии», не делясь на протяжении многих лет, пока они не будут активированы заболеванием или повреждением ткани. СК выявлены в головном мозгу, периферической крови, кровеносных сосудах, скелетных мышцах, коже и печени [6, 7].

СК не существуют в организме сами по себе, они находятся в определенном микроокружении, которое обычно обозначают термином «ниша». «Ниша» активно участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки СК, она обеспечивает самоподдержание численности СК и длительное их пребывание в состоянии покоя [2, 8].

Согласно второму виду классификации выделяют тотипотентные, плюри-, мульти- и унипотентные СК.

Тотипотентные стволовые клетки — первые клетки, образующиеся после деления оплодотворенной яйцеклетки. При пе-

ресадаке тотипотентной клетки в материнский организм из нее может развиваться новый полноценный зародыш.

Плюрипотентные стволовые клетки — клетки эмбриобласта бластоцисты. В процессе эмбрионального развития эти клетки дают начало всем типам соматических клеток человека.

Мультипотентные стволовые клетки — стволовые клетки с более низким, чем у плюрипотентных «дифференцировочным потенциалом» (т. е. они могут дать начало меньшему количеству разных типов специализированных клеток).

Унипотентные — стволовые клетки, которые могут дифференцироваться только в один тип специализированных клеток.

В процессе дифференциации тотипотентные клетки становятся плюрипотентными, плюрипотентные — переходят в мульти-, мультипотентные — в унипотентные, а унипотентные — переходят в класс коммитированных предшественников, которые не являются стволовыми клетками, т. к. значительно от них отличаются по способности к самоподдержанию и другим, характерным для СК признакам (рисунок 1) [6, 8].

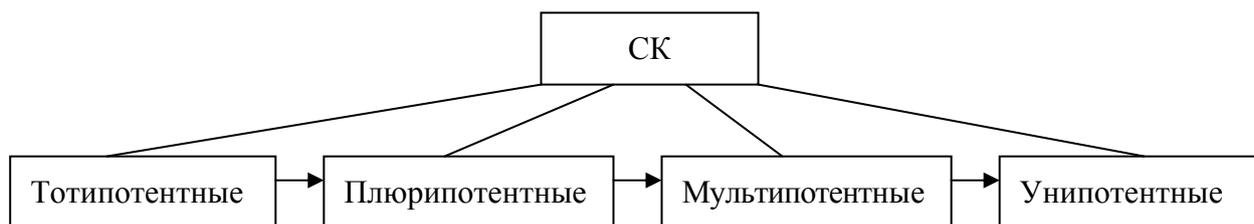


Рисунок 1 — Проллиферативный потенциал стволовых клеток

Методы выделения и культивирования стволовых клеток

Получение и культивирование эмбриональных стволовых клеток

Для лабораторных целей эмбриональные стволовые клетки человека получают обычно от эмбрионов 4–5-дневного возраста (бластоцист), полученных путем оплодотворения *in vitro* (вне организма матери) и затем пожертвованных для исследовательских целей проинформированными донорами. Бластоциста состоит из трех структур: наружного слоя клеток — трофобласта, бластоцели (полость внутри бластоцисты) и эмбриобласта — внутренней клеточной массы (около 30 клеток), расположенных на одном из полюсов бластоцисты. На 5–6 день после оплодотворения эмбрион человека состоит из 50–150 клеток. Внутренняя клеточная масса зародыша состоит из 20–40 клеток. Именно эти клетки используются исследователями для выделения и размножения. Оболочку бластоцисты разрушают методом ферментативной обработки, после чего специальным методом элиминируют клетки трофобласта. Затем клеточную массу помещают в пластиковую культуральную чашку, внутренняя поверхность которой по-

крыта слоем фибробластов мышинной кожи, утративших способность к делению после соответствующей обработки. Этот слой клеток получил название питающего (фидерного) слоя. Его клетки создают «липкую» поверхность, к которой прикрепляются эмбриональные стволовые клетки, а также выделяют вещества, необходимые для их роста и размножения. Они активируют митотическое деление клеток и препятствуют их дифференцировке. Длительное культивирование возможно в присутствии в культуральной среде особого фактора, получившего название фактор ингибирования лейкемии (leukemia inhibitory factor — LIF). В случае же его отсутствия плюрипотентность утрачивается, и ЭСК начинают дифференцировку. Деление культивируемых клеток длится несколько дней, после чего клеточную массу пересаживают в новые чашки. Процесс пересаживания (субкультивирование) повторяется многократно в течение многих месяцев. Через шесть и более месяцев изначальные 20–40 клеток внутренней клеточной массы производят миллионы ЭСК. Далее группы выделенных эмбриональных стволовых клеток могут быть использованы для дальнейших манипуляций [9–11].

Выделение и культивирование взрослых стволовых клеток

В качестве источников взрослых стволовых клеток используют:

1. Костный мозг: относительно богат стволовыми клетками, содержит гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки. Однако взятие образцов костного мозга представляет собой чрезвычайно болезненную процедуру.

2. Слизистую оболочку носоглотки в районе обонятельных рецепторов: содержит частично детерминированные стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки нервной ткани. Одним из достоинств данного метода является то, что соскоб со слизистой оболочки может быть легко произведен под местным наркозом.

3. Жировую ткань: содержит мезенхимальные СК, способные дифференцироваться в клетки как жировой, так и хрящевой, костной и даже мышечной ткани. Жировая ткань с целью выделения СК может быть легко получена при липосакции.

4. Плацентарную и пуповинную кровь новорожденных: очень богата стволовыми клетками, ее сравнительно легко получить, идеально подходит для возможного дальнейшего применения ребенку [12–14].

На сегодняшний день существуют несколько способов выделения взрослых стволовых клеток. По данным литературы, наиболее распространенными являются два основных способа получения клеточных популяций с заданными параметрами: клеточная сортировка методами проточной цитометрии и иммуномагнитная сепарация [15].

Сортировка клеток — физическое разделение клеток на гетерогенные популяции по заданным параметрам. Проточные цитометры используют принцип электростатического отклонения заряженных капельсодержащих клеток с нужными параметрами. Клетки после инкубации с флуоресцентно мечеными моноклональными антителами аппаратно отбираются из образца и впрыскиваются друг за другом через иглу и сопло в поток жидкости (обычно фосфатно-солевой буфер или другая ионизированная жидкость). Поток неустойчив во времени и распадается на капли. Стабилизировать момент распада потока на капли удается с помощью стационарной волны колебания с известной частотой и амплитудой. Когда клетка

пересекается с лучом лазера, генерируются электронные сигналы параметров светорассеивания и флуоресценции. Специальная электронная логическая плата прибора принимает решение о сортировке (в зависимости от заданных исследователем параметров). Расстояние между пересечением с лазером и точкой распада на капли называется капельной задержкой. Клетка, отвечающая интересующим параметрам сортировки, детектируется, цитометр ожидает, когда поток пройдет точку образования капель, и затем придает электрический заряд каждой капле.

Таким образом, если капля содержит клетку с интересующими параметрами, электронная плата присвоит ей положительный или отрицательный заряд. Далее заряженный поток капель попадает на вибрирующие металлические пластины с высоким напряжением и капли притягиваются к противоположно полярным пластинам, которые отклоняют поток и направляют его в микротрубки. На выходе получают две и более (в зависимости от количества пластин) популяций клеток [16].

Клеточная сортировка методами проточной цитометрии применяется при сортировке популяций для дальнейшего ПЦР анализа, при накоплении популяций клеток, когда только малая часть клеток экспрессирует определенные антигены, при сортировке опухолевых клеток для морфологического анализа и т. д. Однако у этого метода существует ряд недостатков. В процессе сортировки клетки подвергаются действию высокого давления и излучения лазера. Проблематичным является также последующее «снятие» моноклональных антител, содержащих метку с отсортированных клеток. Конъюгаты антител, как правило, содержат в качестве консерванта высокотоксичный азид натрия. Все эти факторы негативно сказываются на жизнеспособности клеток и ограничивают их дальнейшее аналитическое применение. Одним из существенных ограничений также является высокая стоимость оборудования (проточные цитофлуориметры-сортировщики).

Магнитная сепарация клеток становится стандартным и широко используемым методом, дающим надежные и воспроизводимые результаты. Научные публикации в различных областях все чаще ссылаются именно на этот метод [15, 17, 18].

Иммуномагнитная сепарация является быстрым и надежным методом разделения клеток. Технология биомагнитного сепарирования основана на использовании парамагнитных полистирольных микрочастиц, покрытых моноклональными антителами к специфическим антигенам. Использование однородных по размеру и форме микросфер обеспечивает быстрое и эффективное связывание клеток, минимизирует неспецифическое связывание, позволяя достичь высокой воспроизводимости результатов. Неконъюгированные магнитосферы предназначены для прямого ковалентного связывания специфических антител и лигандов [18].

Иммуномагнитные частицы — это полистирольные частицы диаметром около 50 нм, композиция которых может быть разной, как вариант может входить и железо (магнетиты, магемиты). Материал частиц представляет собой ферритмагнетик. В результате нескомпенсирования 2 субрешеток магнитная частица получает, соответственно, какой-то магнитный момент. В магнитном поле эта нескомпенсированность обратимо растет, что приводит к увеличению магнитного момента частицы, а значит, отклику на магнитное поле. Поведение макроскопического объема магнитной жидкости практически идентично поведению парамагнитных газов, только магнитная проницаемость у таких жидкостей на 4 порядка выше. Поэтому эти жидкости, а вслед за ними и частицы называют суперпарамагнитными. В однородном магнитном поле такие частицы, вращаясь, выстраивают свой момент вдоль поля. Они не перемещаются, т. е. в однородном магнитном поле сепарации нет. Сепарация появляется в неоднородном поле. Она тем больше, чем больше градиент и меньше вязкость среды. С физико-химической точки зрения иммуномагнитные частицы — это коллоиды. Соответственно, их устойчивость весьма условна. Сильное магнитное поле, создаваемое магнитным сепаратором и матрицей колонки, достаточно для удержания и разделения клеток [19].

Технология магнитной сепарации клеток нашла свое применение как в научно-исследовательских экспериментах, так и в клиническом использовании. Использование принципа магнитной сепарации позволяет осуществлять выделение интересую-

щей популяции клеток из цельной крови, образцов костного мозга или мононуклеарной суспензии, что обеспечивает быстрый и прямой доступ к максимальному числу необходимых клеток [17, 20].

В настоящее время разработано более 200 реагентов для выделения различных фракций клеток из многочисленных источников (как животных, так и человека). На выходе получают не только фракции обычных клеток (например, Т-, В-лимфоциты, НК клетки или моноциты), но и такие редкие популяции как взрослые стволовые клетки (с маркером CD 34 и CD 133), Th2-клетки, а также субпопуляции дендритных клеток. Очистка составляет 90–99% и проходит без лишних потерь.

Частицы добавляются непосредственно к образцу биологической жидкости. После 10–20-минутной инкубации пробирка с образцом помещается в магнитный сепаратор, где клетки интересующей популяции, связанные с магнитными частицами, улавливаются, выстраиваясь вдоль стенок пробирки, а супернатант удаляется. Выделенные целевые клетки ресуспендируются в буфере и анализируются согласно протоколу исследования. При необходимости магнитные частицы впоследствии отделяются от целевых клеток. Второй вариант магнитной сепарации основан на использовании колонок, наполненных специальной, не токсичной для клеток, матрицей. Колонка помещается в постоянное магнитное поле сепаратора. Клетки, проинкубированные и связанные с магнитными частицами, задерживаются в колонке, а не связавшиеся удаляются простым промыванием колонки буфером. После изъятия колонки из магнитного поля точно так же элюируются клетки, связавшие магнитные частицы.

Существует два метода разделения: негативное и позитивное выделение клеток. При использовании негативного метода целевые клетки не связываются с антителами и частицами в течение процедуры выделения, при этом выход целевых клеток > 85%, а сохранение жизнеспособности выделенных клеток — 95%. Целевые клетки могут быть использованы для любых исследований. Негативное выделение клеток осуществляется при удалении всех нежелательных клеточных популяций из образца мононуклеарной суспензии.

При использовании позитивного метода осуществляется прямое улавливание целевых клеток из любого образца путем образования комплекса моноклональное антитело-антиген (клетка). При этом получают высокий уровень чистоты выделенной фракции (99%), высокий уровень выхода целевых клеток (> 95%) и возможность снятия частиц с выделенных клеток [17].

Таким образом, метод иммуномагнитного сепарирования дает практически неограниченные возможности по выделению любой интересующей клеточной популяции и является специфичным и недорогим способом выделения стволовых клеток, позволяющим получать искомые клеточные популяции в количествах, достаточных для проведения дальнейшего культивирования клеточной линии [19, 21].

Использование стволовых клеток в клинической практике

В настоящее время развитие клеточных технологий идет по следующим направлениям:

- технологии получения и очистки стволовых клеток;
- технологии культивирования стволовых клеток;
- создание банков стволовых клеток;
- клеточная трансплантология;
- терапевтическое клонирование;
- тканевая инженерия;
- регенеративная медицина [22, 23].

Многие исследователи связывают большие перспективы для клинической практики с использованием эмбриональных стволовых клеток. Уникальные характеристики эмбриональных СК используются в медицине по трем направлениям:

1. Заместительные клеточные трансплантации.
2. Фармакогеномика и биология развития.
3. Биология репродукции человека [3, 24].

Однако до настоящего времени имеются лишь отдельные достоверные сообщения об успешном применении эмбриональных стволовых клеток в эксперименте и клинике [25, 26]. Существуют серьезные аргументы против использования эмбриональных стволовых клеток в лечении:

1. Иммунологическая несовместимость клеток, пересаживаемых реципиенту. Несмотря на тщательный подбор донора и реципиента по антигенам главного ком-

плекса гистосовместимости, а также успехи иммуносупрессивной терапии, вероятность иммунологического отторжения крайне велика.

2. Неполное соответствие условий клеточной дифференцировки *in vivo* и *in vitro*. Неясным остается вопрос об изменении свойств эмбриональных СК при их длительном культивировании.

3. Невозможность обнаружения генетических дефектов до пересадки эмбриональных стволовых клеток.

4. Отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения эмбриональных стволовых клеток. Во многих случаях, по мнению экспертов, не публикуются данные об отрицательных последствиях трансплантаций эмбриональных СК (образование тератом или опухолей).

5. Этические проблемы.

Например, одним из источников эмбриональных СК являются бластоцисты, по тем или иным причинам не использованные при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При использовании таких бластоцист выдвигается ряд международных этических правил. Необходимо свободное информированное согласие супругов или матери на использование лишней бластоцисты. Необходимо официальное утверждение исследовательского и клинического протокола ведомственным этическим комитетом или административным органом. К сожалению, зачастую, законодательная база по этим вопросам отсутствует либо инициация этих юридических процессов не под силу отдельным научно-исследовательским группам и требует вмешательства административного ресурса на уровне Министерства здравоохранения и других органов законодательной и исполнительной власти. Особо подчеркивается необходимость полного исключения каких-либо коммерческих манипуляций с бластоцистами, как-то: купля-продажа, платная псевдотерапия и т. п. Важными являются анонимность доноров СК, открытая и полная публикация полученных данных [27].

Для клеточных технологий, которые можно использовать в клинической практике, в первую очередь, представляют интерес СК костного мозга и соматические СК. Получение стволовых клеток из таких источников, как пуповинная кровь, кожа

или костный мозг не имеет каких-либо особых этических ограничений. Европейский Союз в 2003 г. определил 5 принципов, которыми необходимо следовать при испытании СК в клинике:

1) принцип уважения достоинства человека;

2) принцип индивидуальной автономии (информированное согласие, уважение частной жизни, конфиденциальность персональных данных);

3) принцип справедливости и пользы (в частности, улучшение и защита здоровья);

4) принцип свободы исследований;

5) принцип пропорциональности (применение минимального набора методов исследований, необходимых для достижения цели).

Кроме того, выделены 3 правила, соблюдение которых при клинических исследованиях обязательно:

1) свободное информированное согласие пациента;

2) объективная оценка соотношения риск/польза;

3) защита здоровья пациента, вовлеченного в клинические исследования [27].

Реальные успехи практического применения стволовых клеток уже достигнуты в следующих областях:

Лечение ожогов и ран — создание искусственной кожи, выращенной методами тканевой инженерии. При трансплантации культивированных аллофибробластов больным с обширными пограничными ожогами IIIA степени и длительно незаживающими остаточными ранами обеспечивается уменьшение общей площади раневой поверхности и, как следствие, быстрое заживление ран, существенно снижается опасность развития осложнений.

Лечение онкологических больных — ауто- и аллотрансплантация стволовых клеток костного мозга, что позволяет восстановить его кроветворную активность, которая частично утрачивается после применения интенсивной химио- и радиотерапии.

Терапия острого инфаркта миокарда — проводится с целью восстановления тканей сердца после инфаркта миокарда, что достигается за счет регенерации кардиомиоцитов и образования новых капилляров. По мнению многих исследователей, наилучшим потенциалом для восстановления функции сердца после инфаркта миокарда обла-

дают СК костного мозга: их трансплантация индуцирует мио- и ангиогенез, улучшает гемодинамику [7, 28].

Представляется перспективным применение методов клеточной терапии в следующих областях медицины:

- неврология (лечение последствий травм головного и спинного мозга, инсульта, коматозных состояний, нейродегенеративных заболеваний, болезней Паркинсона, Альцгеймера и др.);

- эндокринология (лечение инсулинзависимого диабета);

- болезни опорно-двигательного аппарата (репарация костей, хрящей, костная пластика, лечение миопатий, последствий травм и т. д.);

- гепатология (лечение гепатитов, цирроза печени);

- офтальмология;

- клиническая иммунология (лечение аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, болезни Крона);

- косметология (лечение косметических дефектов, стимуляция процессов жизнедеятельности клеток кожи, заполнение дефектов, разглаживание морщин) [29, 30].

Результаты исследования

На базе ЦНИЛ в рамках научной программы «Современные медицинские технологии в медицине» проводятся исследования по выделению, очистке и культивированию стволовых клеток. Материалом служил костный мозг, взятый у больных при тотальном протезировании тазобедренного сустава и пункции спинномозгового канала на базе травматологического отделения Гомельской городской клинической больницы № 1. В данном случае потеря содержимого губчатой кости для пациента является неизбежным элементом технологии хирургической операции.

Материалы и методы

Мононуклеары костного мозга выделяли путем градиентного центрифугирования на градиенте плотности Ficoll-Paque, Pharmacia LKB, Sweden. Выделение гемопоэтических стволовых клеток (CD34+) проводили методом иммуномагнитной сепарации, используя коммерческие реагенты и оборудование фирмы Dynal Biotech, Norway.

В течение короткого инкубационного периода CD 34+ клетки связываются с частица-

ми «Dynabeads CD34», после чего образовавшиеся «розетки» выделяются с помощью специального магнитного устройства. Магнитные частицы снимаются с выделенных клеток с помощью реагента «Detachabeads». Клетки дважды отмываются раствором Хэнкса.

В результате проведенной работы были получены гемопоэтические стволовые клетки с фенотипом CD34⁺. Процент пози-

тивных клеток подсчитывали на проточном цитометре, используя стандартную методику фенотипирования (моноклональные антитела анти-CD34 фирмы Caltag Laboratories, USA) (рисунок 2). Выделенная фракция клеток характеризуется высокой степенью чистоты. Сепарированные клетки готовы для дальнейшего культивирования, окрашивания и других манипуляций.

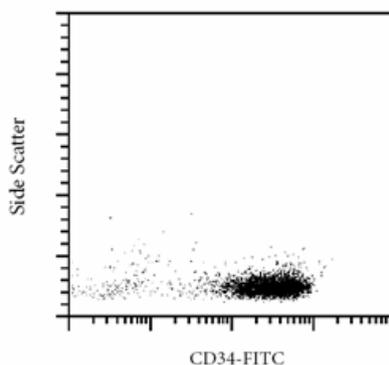


Рисунок 2 — Популяция CD34⁺ клеток, меченных анти-CD34-FITC антителами (Caltag Lab. Inc.)

Заключение

Отличительная особенность клеточных методов терапии по сравнению с методами фармакологии — более тонкие, сложные и многообразные механизмы действия, еще далеко не полностью изученные. Не до конца понятен механизм действия даже в тех случаях, когда клинический эффект доказан; не решено еще множество проблем; по мере их решения возникают новые. Однако перспективность самого метода представляется несомненной, хотя необходимы еще долгие и тщательные исследования на всех уровнях. На сегодняшний день лечение методами клеточной трансплантации остается достаточно дорогостоящим, но введение в широкую практику и отработка технологий выделения, очистки и культивирования стволовых клеток позволит сделать его более доступным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / J. A. Thomson [et al.] // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 1145–1147.
2. Watt, F. M. Out of Eden: stem cells and their niches / F. M. Watt, B. L. M. Hogan // *Science*. — 2000. — Vol. 287. — P. 1427–1430.
3. Wobus, A. M. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy / A. M. Wo-

bus, K. R. Boheler // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85. — P. 635–678.

4. Fetal bone marrow as a source of stem cells for in utero or postnatal transplantation / F. Golfier [et al.] // *Br. J. Haematology*. — 2000. — Vol. 109. — P. 173–181.

5. Molecular biology of hematopoietic stem cells / U. Steidl [et al.] // *Vitam Horm.* — 2003. — Vol. 66. — P. 1–28.

6. Bianco, P. Marrow stromal stem cells / P. Bianco, Robey P. Gehron // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1663–1668.

7. Kassem, M. Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications / M. Kassem // *Cloning Stem Cells*. — 2004. — № 6 (4). — P. 369–374.

8. Martin-Rendon, E. Exploitation of stem cell plasticity / E. Martin-Rendon, S. M. Watt // *Transfus. Med.* — 2003. — № 13 (6). — P. 325–349.

9. Keller, G. M. In vitro differentiation of embryonic stem cells / G. M. Keller // *Curr. Opin. Cell Biol.* — Vol. 995, № 7. — P. 862–869.

10. Smith, A. G. Culture and differentiation of embryonic stem cells / A. G. Smith // *J. Tiss. Cult. Methods*. — 1991. — № 13. — P. 89–94.

11. LIF factor dependent transcriptional activation of embryonic stem cells / H. Boeuf [et al.] // *J. Cell Biol.* — 1997. — Vol. 138. — P. 1207–1217.

12. Phenotypical, morphological and molecular analysis of fresh human bone marrow mesenchy-

- mal/stromal stem cells (MSCs) enriched by four different methods / P. Jones [et al.] // *ASH. Abstract.* — 2004. — Vol. 29. — P. 2337.
13. *Stein, M. I.* Molecular pathways regulating the self-renewal of hematopoietic stem cells / M. I. Stein, J. Zhu, S. G. Emerson // *Exp. Hematol.* — 2004. — № 3. — P. 234–238.
14. Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов / В. И. Шумаков [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* — 2002. — № 4. — С. 19–29.
15. Sensitive detection and enumeration of CD34+ cells in peripheral blood and cord blood by flow cytometry / D. R. Sutherland [et al.] // *Cytometry.* — 2003. — № 5. — P. 67–72.
16. *Graeme, V. C.* Instrumentation for flow cytometry / V. C. Graeme // *J. Imm. Methods.* — 2000. — Vol. 243. — P. 3–12.
17. *Manyonda, I. T.* A critical evaluation of the magnetic cell sorter and its use in the positive and negative selection of CD45RO+ cells / I. T. Manyonda, A. J. Soltys, F. C. A Hay // *J. Immunol. Meth.* — 1992. — Vol. 149. — P. 1–10.
18. Theoretical Analysis of Cell Separation Based on Cell Surface Marker Density / J. J. Chalmers [et al.] // *Biotechnology and Bioengineering.* — 1998. — Vol. 59, № 1. — P. 10–20.
19. Zborowski M (eds.) Scientific and clinical applications of magnetic microcarriers: an overview / U. Hafeli [et al.]. — Plenum Press, New York, 1997.
20. *Абдулкадыров, К. М.* Получение и клиническое применение периферических гемопоэтических стволовых клеток из пуповинной крови / К. М. Абдулкадыров, Н. А. Романенко, Н. Н. Старков // *Вопросы онкологии.* — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 8–15.
21. *Pamphilon, D.* Stem-cell harvesting and manipulation / D. Pamphilon // *Vox Sanguinis.* — 2004. — Vol. 87, № 1. — P. 20–25.
22. *Musina, R. A.* Stem cells: properties and perspectives of therapeutic use / R. A. Musina, E. E. Egorov, A. V. Beliavskii // *Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 38, № 4. — P. 563–577.
23. *Polak, J. M.* Stem Cells and Tissue Engineering: Past, Present, and Future / J. M. Polak, A. E. Bishop // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1068. — P. 352–366.
24. *Bapat, S. A.* Stem cell pharmacogenomics. *Curr. Top. Med Chem* / S. A. Bapat, G. C. Mishra. — 2004. — № 4 (13). — P. 1371–1383.
25. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers / J. Itskovitz-Eldor [et al.] // *Mol. Med.* — 2000. — № 6 (2). — P. 88–95.
26. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation / S. Liu [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. US.* — 2000. — Vol. 97. — P. 6126–6131.
27. *Лопухин, Ю. М.* Этические проблемы стволовых клеток / Ю. М. Лопухин, С. А. Гусев // *Вестник РАМН.* — 2004. — № 9. — С. 19–21.
28. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic [et al.] // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 701–704.
29. Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similiar to Pancreatic Islets / N. Lumelsky [et al.] // *Science.* — 2001. — Vol. 292. — P. 38–45.
30. *Sauvageau, G.* In vitro and in vivo expansion of hematopoietic stem cells / G. Sauvageau, N. N. Iscove, R. K. Humphries // *Oncogene.* — 2004. — Vol 23, № 43. — P. 7223–7232.

Поступила 15.05.2007

УДК 612.014.464.:577.1

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЗОНОТЕРАПИИ

Л. С. Ковальчук

Гомельский государственный медицинский университет

В данном обзоре раскрыты биологические и биохимические свойства озона, что предполагает качественно новое решение актуальных проблем современной медицинской науки. Это еще раз подтверждает, что озонотерапия в ближайшее время займет в Республике Беларусь достойное место среди немедикаментозных природных факторов в лечебном арсенале целого ряда заболеваний.

Ключевые слова: озон, озонотерапия, кислород, озониды, озонлиз, аминокислоты, глутатионовая система, эритроцит, фосфолипиды, перекисное окисление липидов, ферменты, жирные кислоты, метаболизм.

BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL GROUNDS OF OZONE THERAPY**L. S. Kovalchuk****Gomel State Medical University**

The present review highlights biological and biochemical properties of ozone which pre-
sents brand new solution of actual aspects of contemporary medicine. This proves once again
that ozone therapy in the Republic of Belarus will take its place among non-medical natural fac-
tors in therapeutic set of the number of diseases.

Key words: ozone, ozone therapy, oxygen, ozonides, ozonolysis, aminoacids, glutathione
system, erythrocyte, phospholipids, lipids peroxidation, enzymes, fatty acids, metabolism.

В научной литературе первое упоми-
нение об озоне сделано голландским физи-
ком Мак Ван Марумом в 1785 году. Во вре-
мя экспериментов с мощной установкой для
электризации он наблюдал, как при пропус-
кании электрической искры через воздух по-
является газообразное вещество со своеобраз-
ным запахом, обладающее сильными окисли-
тельными свойствами. В 1801 году Крюншенк
обнаружил схожий запах при электролизе во-
ды. В 1840 году профессор Базельского
университета Кристиан Фридрих Шонбейн
связал данные изменения свойств кислорода
с образованием особого газа, которому
он дал название «озон» (от греческого
«пахну»), и опубликовал книгу под назва-
нием «Получение озона химическими спо-
собами». Он же впервые обнаружил спо-
собность озона присоединяться к биоорга-
ническим субстратам по месту расположе-
ния в них двойных связей [15, 28].

Дальнейшие исследования свойств озо-
на связаны с именами Андриуса Маринья-
ка и Де-Ля-Рива, Фрелиса и Беккереля,
которые показали возможность преобра-
зования кислорода в озон. В 1848 году
Хант высказал предположение, что озон —
это трехатомный кислород. В 1857 году с
помощью созданной Вернером фон Си-
менсом «современной трубки магнитной
индукции» была сконструирована первая
техническая озоновая аппаратура. Она впе-
рвые была использована в создании уста-
новки для очистки питьевой воды. С тех
пор озонирование позволяет промышлен-
ным способом получать гигиенически
чистую и эстетически пригодную питье-
вую воду [4, 14].

Спустя сто лет Ханслер создал первый
медицинский генератор озона, который
расширил границы озонотерапии, бла-

годаря возможности точного дозирования
смеси озон-кислород [4, 28].

В 1876 году впервые в России в Казан-
ском университете В. Чемезовым осущест-
влены научные исследования по влиянию
озона на ткани.

Основные физико-химические свойст-
ва озона подробно рассмотрены в моно-
графии С. Д. Разумовского, Г. Е. Зайкова
[15]. При нормальных условиях озон —
голубой газ с характерным запахом, порог
обоняния которого для человека составля-
ет 0,02 мг/м³. Жидкий озон — темно-синяя
непрозрачная жидкость. Твердый озон —
темно-фиолетовые игольчатые кристаллы.
Его плотность в 16,5 раз больше, чем у ки-
слорода. Озон (O₃) — аллотропная моди-
фикация кислорода. Его молекула состоит
из трех атомов кислорода и имеет несси-
метричную структуру треугольника. Озон —
неустойчивый газ, который легко распаде-
тся в течение определенного промежутка
времени в зависимости от окружающей
температуры (60% озона распадается в те-
чение одного часа при температуре 25°C).

В настоящее время в европейских стра-
нах и США официально установлена пре-
дельная концентрация озона на рабочем
месте — 0,2 мг/м³. Следует отметить, что
порог чувствительности запаха озона для че-
ловеческого носа в 10 раз меньше предельно
допустимой концентрации — 0,02 мг/м³, та-
ким образом, наш нос является лучшим
индикатором [12, 27].

В водной среде распад озона сильно
зависит от качества воды, температуры и
рН среды. Повышение рН среды ускоряет
распад озона и снижает при этом концен-
трацию озона в воде. Аналогичные про-
цессы происходят при повышении темпе-
ратуры. Максимальное количество озона в

водном образце наблюдается в течение 8–15 минут. Через 1 час в растворе отмечаются только свободные радикалы кислорода [12, 24].

Медицинский озон представляет собой смесь озона и кислорода, получаемую из чистого кислорода путем электрического разряда.

Озон способен реагировать с большинством органических и неорганических веществ до их полного окисления, т. е. до образования воды, оксидов углерода и высших оксидов других элементов. В отношении биологических объектов установлено селективное действие озона на соединения, содержащие двойные и тройные связи. К ним относятся белки, аминокислоты и ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липопротеидных комплексов плазмы и липидного бислоя клеточных мембран [15, 25]. Реакции с этими соединениями лежат в основе биологических эффектов озонотерапии и имеют патогенетическое значение при различных заболеваниях.

Наиболее полно изучены реакции озона с НЖК, а именно, присоединение его к двойной связи с образованием озонидов. Ввиду плотной упаковки липидов и белков в биомембранах именно плазматические мембраны выступают основной мишенью действия озона на клетку. Учитывая высокое содержание НЖК и их эфиров, большая часть вводимого озона расходуется на реакции с $-C=C-$ связями с образованием биологически активных функциональных групп — озонидов [12, 24].

В процессе озонлиза цепи НЖК расщепляются с образованием перекисей, которые оказывают стимулирующее действие на внутриклеточный эритроцитарный обмен, а мембрана эритроцита разрыхляется и становится более эластичной и деформабельной [2, 21, 27].

G. V. Sunnen [27] отмечает, что объектами воздействия озона в организме также являются вещества, которые содержат аминно- и сульфгидрильные группы, в частности, *аминокислоты как свободные, так и с пептидными связями*.

Оценивая биохимические данные, полученные в эксперименте, и результаты клинических исследований, S. Menendes, R. Mattasi [22] и К. Н. Конторщикова с соавт. [20] отмечают, что под влиянием озона

происходит: повышение парциального давления кислорода, сдвиг рН в щелочную сторону, уменьшение дефицита буферных оснований в крови. В результате нормализуется перекисное окисление липидов, возрастает деформабельность эритроцитов, улучшаются реологические свойства крови, снижается уровень продуктов углеводного, липидного и белкового обменов, активизируется фосфорилирование в митохондриях с накоплением АТФ и КФ.

В высоких концентрациях озон способен окислять белки, атакуя гистидиновые и тирозиновые остатки, а также деструктивно действовать на ДНК. Ряд авторов утверждают, что необратимое повреждение озоном белков и ДНК в определенных случаях более важно, чем повреждение липидов в ситуации окислительного стресса [17, 18].

В печени озон активизирует процессы утилизации глюкозы, жирных кислот и глицерола, увеличивает интенсивность реакций окислительного фосфорилирования, поддерживает на высоком уровне синтез АТФ при сохранении нормального содержания гликогена [4, 27].

Таким образом, под влиянием озонотерапии, по данным К. Н. Конторщиковой и соавт. (1998), *активируются внутриклеточные механизмы пластической, гликолитической и антиоксидантной функции гепатоцитов* как звена детоксикационной функции печени. В почках озон, интенсифицируя процессы использования глюкозы, глюкозо-6-фосфата, лактата, пирувата и реакций окислительного фосфорелирования, нормализует уровень АТФ при высокой активности глюконеогенеза. Оказывая положительное действие на метаболизм печени и почек, озонирование уменьшает степень выраженности дистрофических изменений в этих органах, а также углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ [4, 10].

В настоящее время протеолитическим системам, как одним из регуляторных систем, уделяется серьезное внимание. К. Н. Конторщикова отмечает *биорегуляторный эффект озона* [9]. Протеиназы, с одной стороны, выполняют деструктивную пищеварительную функцию, освобождают организм от аномальных и выполнивших свою функцию белковых структур. С другой стороны, они участвуют в активации и функциони-

ровании системы свертывания крови, фибринолитической, калликреинкининовой, ренин-ангиотензиновой системы, системы белков комплемента. Анализ активности ряда протеолитических систем прежде всего выявил их достоверную взаимосвязь с параметрами перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты. Так, введение в организм низких доз озона сопровождается гипокоагуляционным эффектом с удлинением времени свертывания, увеличением антикоагулянтной и фибринолитической активности, снижением степени индуцированной агрегации тромбоцитов. Высокие дозы озона проявили выраженный прокоагулянтный эффект на плазменное звено гемостаза, что проявлялось ускорением свертывания крови на фоне резкой инактивации антикоагулянтной активности. Одновременно увеличивалась агрегирующая способность тромбоцитов. При этом выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями ПОЛ и индуцированной агрегацией тромбоцитов [3, 6].

Перекиси, образовавшиеся в результате взаимодействия озона с НЖК, *активируют механизм перекисной дезинтоксикации — глутатионовую систему*, которая является одним из центров регуляции окислительно-восстановительного равновесия в организме. Активизация глутатионовой системы под действием озона обуславливает изменение ориентации энергетических процессов, определяющих метаболическую и нейроэндокринную перестройку. Перераспределение субстратов на энергетические и пластические нужды способствует активизации процессов детоксикации и регенерации, улучшению микроциркуляции, оказывает стимулирующее действие на клеточные и гуморальные звенья иммунитета. В работах О. Rokitansky, В. Halliwell отмечено влияние озона на увеличение активности глутатионовой системы, формирующей внутриклеточную антиоксидантную защиту организма. Эффективность функционирования окислительно-восстановительной глутатионовой системы возможна при достаточном количестве НАДФН, который необходим для восстановления окисленного глутатиона [21, 26].

Об иммуномодулирующем эффекте озона впервые было заявлено в 1989 году Winkler. В 1991 году проф. Воссі V. обна-

ружено образование интерферона макрофагами под действием озона. Долголетнее изучение влияния озона на иммунный статус выявили его иммуномодулирующий эффект. Было показано, что озонированные растворы обладают иммуномодулирующим действием на клеточное и гуморальное звенья иммунитета [2, 17, 22].

Низкие концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов, гидрофильных соединений — озонидов, которые стимулируют синтез в этих клетках различных классов цитокинов. Цитокины, являясь биологически активными пептидами, способствуют дальнейшей активации неспецифической системы защиты (повышение температуры тела, выработка печенью белков острой фазы) и помимо этого активируют клеточный и гуморальный иммунитет. Все вместе способствует лечению вторичных иммунодефицитов [10, 11, 25].

Обезболивающий эффект озона обусловлен постепенным поступлением кислорода в область воспаления и окислением медиаторов, которые индуцируют боль. В купировании хронических болевых синдромов большая роль отводится восстановлению баланса между процессами ПОЛ и антиоксидантной системой защиты, а также активацией антиноцицептивных медиаторных систем. В результате снижается количество токсичных молекулярных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида и оснований Шиффа) на клеточных мембранах, которые изменяют функцию мембраностроенных ферментов, участвующих в синтезе АТФ и поддержании жизнедеятельности тканей и органов, что наблюдается при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болевыми проявлениями [3, 17].

Наиболее изученным биологическим свойством озона является его сильное *бактерицидное и вируцидное действие* [4, 24].

Многочисленные публикации свидетельствуют о *fungицидном эффекте озона* [25, 28].

Антисептическое действие озона осуществляется за счет структуры его молекулы с мощными окислительными способностями.

Озон способен окислять соединения, содержащие двойные связи, в частности,

арахидоновую кислоту (20:4) и синтезируемые из нее простагландины — биологически активные вещества, участвующие в развитии и поддержании воспалительного процесса. Кроме того, озон уменьшает степень тканевой гипоксии и восстанавливает метаболические процессы в пораженных тканях в месте воспаления и корректирует рН и электролитный баланс. На этом основан противовоспалительный эффект [1, 8, 13].

В результате исследований установлено, что использование озона усиливает потребление глюкозы тканями и органами, уменьшает содержание недоокисленных метаболитов в плазме [4, 21]. Экспериментально-клиническими исследованиями установлено, что озон обладает антигипоксическим действием [25, 28]. Он улучшает микрогемодиализацию и реологические свойства крови, а также увеличивает кислородную емкость плазмы и облегчает отдачу оксигемоглобином кислорода клеткам, тем самым снижая степень выраженности тканевой гипоксии [7]. Озон, улучшая метаболизм сердечной мышцы, увеличивает сократительную и насосную функции сердца: повышая уровень серотонина в крови, уменьшает частоту дыхания, увеличивает дыхательный объем [6, 8, 28].

Озонирование перфузата поддерживает относительно высокую скорость кровотока в микроциркуляторном русле, препятствует развитию пареза сосудистого тонуса артериол и венул, значительному снижению числа функционирующих и возрастанию количества плазматических капилляров [16]. При этом оно, оказывая положительное действие на метаболизм эритроцитов, предотвращает перегруппировку их внутриклеточного содержимого, повышает резистентность мембраны и предупреждает образование большого количества деструктивных и измененных форм клеток и их агрегатов.

По всей видимости, многочисленные эффекты озона связаны с триггерным механизмом озонидов, запускающим синтез различных биологически активных веществ или активацию первостепенных ферментов.

К настоящему времени известны два основных пути запуска внутриклеточных реакций, сопровождающихся определенным физиологическим ответом:

1) через взаимодействие гормонов с рецепторами;

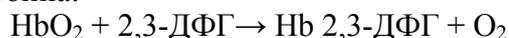
2) через изменение структуры липидного бислоя мембран с последующим включением системы внутриклеточных вторичных мессенджеров, передающих сигнал на геном.

Взаимодействием с липидными компонентами клеточных мембран и образованием в результате озонлиза на мембранах различных соединений, в том числе и озонидов можно объяснить регуляторные эффекты озона. Именно фосфолипиды мембран выполняют функцию связующего звена между рецепторами мембран и первым вторичным мессенджером — аденилатциклазной системой, контролирующей липазную и фосфолипазную активность [4, 20].

При введении даже очень низких доз озона отмечается быстрая интенсификация ферментов, катализирующих процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ [1, 3].

При озонировании отмечается сдвиг равновесия между восстановленным и окисленным НАД в сторону окисленной формы, крайне необходимой для осуществления процессов бета-окисления жирных кислот. Образующийся при этом ацетилкоэнзим-А включается в цикл Кребса. НАД играет важную роль в окислении и декарбоксилировании пирувата. В результате многими авторами отмечено снижение уровней липидов, углеводов, ряда недоокисленных продуктов [4, 22].

Образованный в ходе пентозофосфатного шунта НАД-Н₂ окисляется в НАД. В результате посредством активации ферментативных реакций значительно повышается уровень 1,3-дифосфоглицерата. Следствием любого повышения 1,3-ДФГ является повышение уровня 2,3-ДФГ. Таким образом, в результате озонлиза индуцируется каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к повышению уровня 2,3-ДФГ и увеличению числа ионов водорода. Повышение уровня 2,3-ДФГ выполняет важнейшую функцию в лечебном эффекте озона, поскольку это соединение облегчает высвобождение кислорода из окисленного гемоглобина:



Вышеупомянутое также означает, что озонотерапия обеспечивает усиленную отдачу кислорода недостаточно кровоснаб-

жаемым тканям, что было подтверждено на основе анализа газового состава крови. Длительные исследования по измерению газов крови выявили снижение p_{O_2} с нормы (40 мм рт. ст.) до 20 мм рт. ст. и даже ниже [4, 26]. Это означает, что в тканях, страдающих от недостаточности кровоснабжения, высвобождается больше кислорода — такого эффекта невозможно достичь с помощью медикаментов. Дополнительное увеличение числа ионов водорода за счет повышенной буферной емкости окисленного гемоглобина имеет также дезоксигенирующий эффект, известный как «бор-эффект».

Активация метаболических процессов способствует накоплению в эритроцитах макроэргических соединений — АТФ. В результате восстанавливается активность транспортной помпы — К-Na-АТФ-азы, что нормализует соотношение внутри- и внеклеточных катионов, необходимых для поддержания электрического потенциала покоя клеточной мембраны, поверхностного заряда и отсюда агрегационных свойств, определяющих реологические свойства крови [4, 21].

Оптимизация про- и антиоксидантных систем организма является одним из основных биологических эффектов систем-

ного воздействия озонотерапии, реализуемых через влияние на клеточные мембраны и заключающихся в нормализации баланса уровней продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты. В ответ на введение озона в тканях и органах происходит компенсаторное повышение, прежде всего, активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы, широко представленных в сердечной мышце, печени, эритроцитах и других тканях [9, 13].

Активация метаболических реакций окисления углеводов и свободных жирных кислот вызывает накопление НАД-Н₂ и НАДФ-Н₂, являющихся донорами протонов для восстановления окисленных компонентов неферментативной антиоксидантной системы (глутатион, витамин Е, аскорбиновая кислота и др.) [13, 16].

Основными «мишенями» при озонкислородной терапии являются эритроциты. Этот факт объясняется тем, что их оболочка включает высокое процентное содержание фосфолипидов с ненасыщенными цепями жирных кислот [10, 24]. Влияние озона на метаболизм в эритроците представлено на рисунке 1.

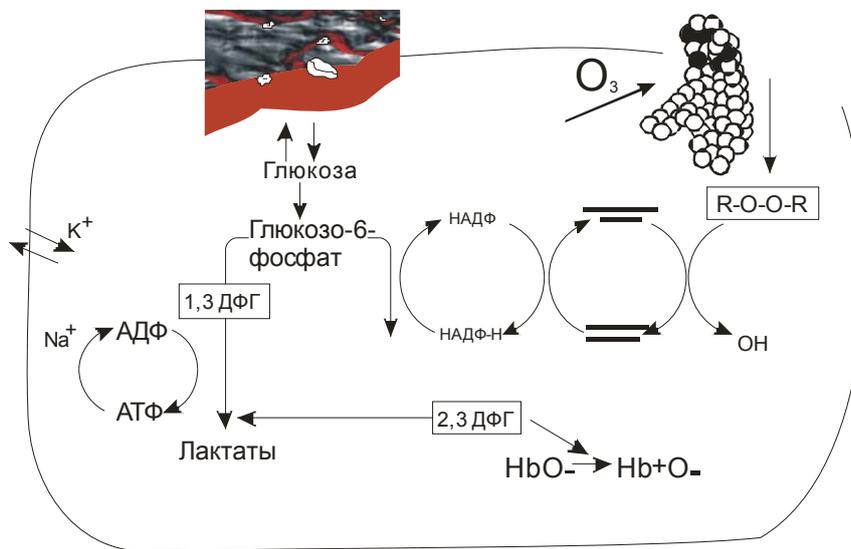


Рисунок 1 — Влияние озона на метаболизм в эритроците

Как следует из рисунка 1, первым шагом в данном процессе является взаимодействие между озоном и двойными связями ненасыщенных жирных кислот фосфолипидного слоя мембраны эритроцитов.

Под воздействием глутатионовой системы происходит активация гликолиза, непосредственным следствием которого является увеличение 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). В результате ослабляется связь гемоглобин-

кислород, что облегчает высвобождение кислорода в ткани.

Таким образом, влияние озона на пластичность эритроцитов, производство 2,3-дифосфоглицерата и на кислородный метаболизм в эритроцитах имеет важное значение для улучшения микроциркуляции, так как это облегчает транспортировку кислорода в ткани. Образование пероксидов стимулирует активацию метаболизма эритроцитов.

В медицине озон используется в виде озонкислородной смеси, медицинского озона в концентрациях 1–40 мкг озона на 1 мл кислорода, в то время как концентрации, применяемые в промышленности, в 30 раз выше. Использование адекватных концентраций озона (1–40 мкг озона на 1 мл кислорода) не вызывает побочных эффектов за счет одновременной стимуляции многих защитных антиоксидантных (противоокислительных) механизмов. Так, применение озона стимулирует активацию ферментов, ингибирующих производство пероксидов и свободных радикалов кислорода, что усиливает защитные механизмы клеток и препятствует образованию потенциально реактивных молекул [14, 16].

Важным условием для правильного применения O_2/O_3 является дозировка, которая не должна превышать потенциала антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и каталаза) и глутатиона, что необходимо для предупреждения аккумуляции супероксиданион-радикала, (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2).

Воздействие озона на метаболизм заключается в стимуляции утилизации глюкозы клетками, в улучшении метаболизма белков, а также в непосредственном воздействии на ненасыщенные жирные кислоты, которые в результате превращаются в водорастворимые соединения.

Таким образом, биологические эффекты озона сводятся к следующему:

- прямое дезинфицирующее и улучшающее трофику действие при местном применении;
- системное антибактериальное и антивирусное действие за счет дискретного образования пероксидов;
- повышение пластичности (способности к деформации) эритроцитов;
- увеличение содержания 2,3-ДФГ, ответственного за высвобождение кислорода из эритроцита в тканях;

- улучшение кислородного метаболизма в эритроцитах и, как следствие этого, повышенное использование глюкозы, распад жирных кислот, а также активация антиоксидантных ферментов.

Вышеперечисленные поливалентные свойства озона обусловили его широкое использование в клинической медицине.

Впервые озон был применен в качестве лечебного средства во время I мировой войны для лечения плохо заживающих ран, свищей, ожогов. В клинике первыми стали применять озон А. А. Wolff (1916), Е. Payer (1935), Р. Aubourg (1936), М. М. Wolff (1969) [2, 4].

На сегодняшний день озонирование широко используется во всем мире, особенно в Германии, где активно налажено производство медицинских озонаторов, а лечение озонкислородной смесью особенно успешно применяется в области сосудистой патологии, стоматологии, гериатрии [5, 26]. Итальянские озонотерапевты достигли больших успехов и известности в лечебной косметологии. Один из самых крупных в мире центров ОЗТ имеется на Кубе, в научной программе которого особое внимание уделяется проблемам геронтологии. Специализированные озонотерапевтические клиники имеются в Швейцарии, Франции и в других странах Западной Европы. В США многие частные ассоциации врачей обратились к изучению данного метода при лечении СПИДа.

С 1994 г. в России действует Ассоциация Российских озонотерапевтов, объединившая единомышленников этого метода, которые широко внедряют новые технологии ОЗТ в практическое здравоохранение. В настоящее время ассоциация широко действует, проводит международные конгрессы, в которых принимают активное участие врачи разных специальностей из таких стран, как Германия, Австрия, США, Куба, Франция, Италия, Япония, Россия [4, 12].

В современной медицинской науке ОЗТ, благодаря уникальным свойствам озона, несомненно, представляет собой качественно новое решение актуальных проблем и благодаря научно-исследовательской работе, проводимой во всем мире, она в недалеком будущем займет законное место в масштабном арсенале медицинских достижений.

Интерес к ОЗТ усиливается по мере накопления данных о биологическом дей-

ствии озона на организм и появления осложнений из различных клиник мира об успешном использовании озона при лечении целого ряда заболеваний. Надо полагать, что ОЗТ в нашей республике в ближайшее время найдет достойное место среди немедикаментозных методов лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алмазов, В. А. Перекисное окисление липидов и газовый состав крови при озонотерапии в постреанимационный период / В. А. Алмазов, К. Н. Конторщикова, В. С. Гуревич // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1991. — Т. 111, № 5. — С. 486–488.
2. Бояринов, Г. А. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения) / Г. А. Бояринов, В. В. Соколов. — Н. Новгород: изд-во «Покровка», 1999. — 318 с.
3. Гурло, Н. А. Селективные свойства озона по отношению к полиненасыщенным жирным кислотам с образованием оксидов. Регуляция процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантность системы в организме как основной механизм лечебного действия озонотерапии / Н. А. Гурло // Мед. панорама. — 2004. — № 9 (44). — С. 50–54.
4. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. — М., 2003. — 287 с.
5. Идов, И. Э. Аспекты применения озона в медицине (обзор литературы) / И. Э. Идов // Анестезиология и реабилитология. — 1997. — № 1. — С. 90–94.
6. Ковальчук, Л. С. Физиологическое обоснование применения озонотерапии при ишемической болезни сердца / Л. С. Ковальчук // Медико-биологические аспекты действия физических факторов: материалы междунар. конф., Минск, 24–25 окт. 2006 г. / Нац. акад. наук Беларуси, инст. физиологии НАН Беларуси; под общ. ред. В. С. Улащика. — Мн.: Бизнесофсет, 2006. — С. 234–237.
7. Ковальчук, Л. С. Особенности показателей метгемоглобина крови у больных ишемической болезнью сердца после озонотерапии / Л. С. Ковальчук, Д. Р. Петренев, С. В. Гончаров // Актуальные проблемы 16-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф.: в 4 т. / Гомел. госуд. мед. ун-т; сост. С. В. Жаворонком [и др.]. — Т. 2. — С. 83–86.
8. Ковальчук, Л. С. Озонотерапия на санаторном этапе реабилитации больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Л. С. Ковальчук // Мед. панорама. — 2007. — № 1 (69). — С. 3–5.
9. Конторщикова, К. Н. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона / К. Н. Конторщикова // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: материалы III Всерос. науч.-практ. конф., Н. Новгород, 16–18 сент. 1998 г. — Н. Новгород, 1998. — С. 12–13.
10. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и при патологии: учебное пособие / К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.
11. Максимов, В. А. Озонотерапия / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, С. Д. Каратаев. — М., 1998. — 144 с.
12. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород: Изд-во «Вектор Т и С», 2005. — 272 с.
13. Озонотерапия: механизм действия, методики и применение в медицинской практике / Г. Л. Гуревич [и др.] // Здравоохранение. — 2004. — № 4. — С. 23–27.
14. Павлов, Д. С. Озонотерапия в клинической практике / Д. С. Павлов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2003. — № 5. — С. 49–54.
15. Разумовский, С. Д. Озон и его реакции с органическими соединениями / С. Д. Разумовский, Г. Е. Зайков. — М.: Наука, 1974. — 312 с.
16. Рудько, И. А. Патогенетические аспекты озонотерапии: учеб. пособие / И. А. Рудько, Е. П. Романова; Рос. мед. акад. последипл. образ. — М., 2005. — 31 с.
17. Bocci, V. Ozonotherapy today / V. Bocci // Proceedings of the 12th World Congress of the International Ozone Association. — Lille, 1995. — Vol. 3. — P. 13–27.
18. Dorstewitz, H. Ozone in Medicine: Proceeding of the Nine Ozone World Congress / H. Dorstewitz. — New York, 1989. — P. 17–21.
19. Halliwell, B. The antioxidants of human extracellular fluids / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // Arch. Biochem. Biophys. — 1990. — Vol. 280. — P. 1–8.
20. Kontorschikova, C. N. Physicochemical properties of ozonated isotonic sodium chloride solution. Proceedings of 12th World Congress of the International Ozone Association / C. N. Kontorschikova, S. P. Peretyagin, I. P. Ivanova. — France, 1995. — P. 237–240.
21. Kontorschikova, C. N. Ozone as a regulator of physiological processes in the organism / C. N. Kontorschikova, I. E. Ocrut, J. R. Yefremenko // Proceedings of the 15th World Congress. — London, 2001. — P. 242–252.
22. Mattassi, R. Ozonoterapia. Organizzazione Editoriale Medico Scientifica / R. Mattassi. — Milano, 1985. — P. 1–179.
23. Rilling, S. The Basisclinical application of ozon therapy / S. Rilling // OzoNarichten. — 1985. — № 4. — P. 7–17.
24. Rokitansky, O. Klinik und biochemie der Ozontherapy / O. Rokitansky // Hospitalis. — 1982. — № 52. — P. 643.

25. Sunnen, G. V. Ozon in medicine / G. V. Sunnen. — New York, 1989. — Vol. 3. — P. 1–16.

26. *Viebahn, R.* «Ozon-Peroxide» – Peroxidradicale – Sauerstoff – radicale – was der Ozontherapeut darüber wissen sollte / R. Viebahn // *Erfahr. hk.* — 1985. — № 34. — P. 334.

27. *Viebahn, R.* The use of ozone in medicine. Karl F. Haug Publishers / R. Viebahn. — Heidelberg, 1994. — P. 1–178.

28. *Viebahn-Haensler, R.* Ozontherapie – therapeutische Grundidee und Wirksamkeitsmodelle / R. Viebahn-Haensler // *Erfahrungsheilkunde.* — 1991. — № 4. — P. 296–315.

Поступила 02.05.2007

УДК: 613.72-071.3:796

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ОСНОВНЫХ БИОИМПЕДАНСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТАВА ТЕЛА СПОРТСМЕНОВ

Н. Б. Шевко

Гомельский государственный медицинский университет

Методом биоимпедансного анализа состава тела обследовано 30 квалифицированных спортсменов и 15 человек, не занимающихся спортом. Дан анализ основных показателей состава тела спортсменов. Данные по жировой массе, активной клеточной массе, тощей массе отличаются от таковых у нетренированных лиц. Наиболее изменчивым возрастным показателем состава тела спортсменов является жировая масса.

Проведена оценка влияния методических погрешностей, связанных с отклонениями от рекомендованной процедуры проведения биоимпедансных измерений, на данные состава тела.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, методические погрешности, параметры состава тела, спортсмены.

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE MAIN BIOIMPEDANCE PARAMETERS OF SPORTSMEN BODY COMPOSITION

N. B. Shevko

Gomel State Medical University

30 skilled sportsmen, and 15 not training persons were examined by the method of bioimpedance analysis of the body composition. Analysis of the main parameters of the sportsmen body composition is given. The data of fatty mass, active cellular mass, lean mass differ from the same parameters of not training persons. The most variable age factor of the sportsmen body composition is the fatty mass.

The influence of the methodical error the bioimpedance analysis on the body composition parameters was studied.

Key words: bioimpedance analysis, methodical error, parameters of the body composition, sportsmen.

Введение

В клинической, оздоровительной и спортивной медицине важное значение имеет мониторинг состава тела, поэтому исследования компонентов массы тела человека *in vivo* приобретают в настоящее время все возрастающее значение. Результаты многочисленных работ свидетельствуют, что состав тела имеет существенную взаи-

мосвязь с показателями физической работоспособности человека, с его адаптацией к условиям внешней среды, с профессиональной и спортивной деятельностью. Изучение состава тела играет ключевую роль в диагностике ожирения, остеопороза, значимо при некоторых других заболеваниях и позволяет выявить риск развития патологии [1, 2].

Современный этап развития науки о морфологии человека характеризуется увеличением роли новых технологий и методов исследования. Наряду с традиционно используемыми для оценки состава тела методами антропометрии, калиперометрии, подводного взвешивания, гидростатической денситометрии, двойной рентгеновской абсорбциометрии, ядерного магнитного резонанса получили развитие биоэлектрические методы, самым распространенным из которых является биоимпедансный анализ (БИА). Биоимпедансный анализ — оперативный, неинвазивный и надежный метод определения состава тела, используемый в клинических и амбулаторных условиях [3–5].

Первое упоминание об исследовании электрической проводимости биологических объектов принято относить к работам В. Томсона (1890 г.). основополагающие работы в этой области были получены в середине XX в., когда были установлены значения удельного сопротивления и диэлектрической проницаемости тканей, органов и жидких сред организма, а также выявлены зависимости проводимости и диэлектрической проницаемости биологических жидкостей и клеточных суспензий от частоты зондирующего тока. Биоимпедансный анализ основывается на различиях электропроводности составляющих его тканей ввиду различного содержания в них жидкости и электролитов, а также на устойчивом соотношении между содержанием воды в организме и безжировой массой тела.

Существует несколько разновидностей биоимпедансного анализа, которые классифицируются по следующим трем признакам: 1) частоте зондирующего тока — одночастотные, двухчастотные, многочастотные; 2) объекту измерений — интегральные (объектом измерений служит значительная часть тела), локальные (измеряются отдельные участки тела или регионы), полисегментные (параметры всего организма устанавливаются на основе обработки результатов измерений составляющих его регионов); 3) тактике измерений — одноразовые, эпизодические, мониторные.

Имеются многочисленные сообщения о биоимпедансных измерениях тела [2, 4, 6–8]. Большинство исследований носят методический характер и направлены на совершенствование техники биоимпеданс-

ных измерений и расширение возможностей метода. Во многих работах проанализированы изменения биоимпедансных показателей у больных. В свою очередь опубликованные сведения о нормальных величинах биоимпедансных показателей состава тела здоровых лиц описаны не для всех возрастных групп. Немногочисленные работы, в которых характеризуются параметры состава тела лиц, регулярно занимающихся интенсивной физической деятельностью [8]. Работы в области спортивной морфологии часто однонаправлены (исследованы лишь представители отдельных видов спорта), а в ряде случаев обобщены данные о спортсменах, занимающихся различными видами спорта.

Известно, что занятия отдельными видами спорта оказывают специфическое воздействие на характер роста и развитие организма, на знание которых должен опираться учебно-тренировочный процесс подготовки высококвалифицированных спортсменов. В этой связи актуальной задачей является изучение влияния интенсивных физических нагрузок на динамику основных параметров состава тела спортсменов. Определенный интерес представляет проведение исследований по оценке методических погрешностей при выполнении биоимпедансного анализа.

Цель исследования — изучение влияния погрешностей, связанных с отклонениями от рекомендованной процедуры проведения биоимпедансного анализа, на оценку основных параметров состава тела. Проанализировать динамику основных биоимпедансных показателей состава тела спортсменов различного возраста.

Материалы и методы

Исследования проводились на спортсменах (n=30) 16–19 лет, тренирующихся «на выносливость» (академическая гребля, гребля на байдарках и каноэ, плавание); спортивный стаж — 7–12 лет; спортивная квалификация — I взрослый разряд, кандидат в мастера спорта, мастер спорта. Обследуемые спортсмены были разделены на две возрастные группы: первая — 16–17 лет (n=17), вторая — 18–19 лет (n=13). Контрольную группу составили лица мужского пола (n=15) 18–19 лет, не занимающиеся спортом. Исследования влияния погрешностей, связанных с отклонениями от рекомендованной процедуры проведения биоимпедансного анализа, на оценки основных

параметров состава тела проводились на юношах из контрольной группы.

Все исследования проводились на базе Научно-практического центра спортивной медицины (Гомельский областной диспансер спортивной медицины, УО «Гомельский государственный медицинский университет»).

Параметры состава тела измерялись методом биоимпедансного анализа на аппарате ABC-01 «Медасс». Принцип работы прибора основан на использовании зависимости баланса электрического сопротивления тканей на низкой и высокой частоте (20 и 500 кГц) от объемов клеточной и внеклеточной жидкости. Реализация используемого одночастотного интегрального метода биоимпедансометрии включает несколько этапов. На основе измеренного значения активного сопротивления определяются объем общей воды организма и тощая масса тела. Жировая масса вычисляется как разность значений массы тела и тощей массы. По измеренному значению реактивного сопротивления рассчитываются активная клеточная масса (масса мышц и внутренних органов) и основной обмен. Прибор ABC-01 «Медасс» подключается с помощью интерфейсного кабеля к порту USB. Обработка результатов измерений проводится программой ВІА-036 с визуализацией показателей состава тела в виде чисел (экспресс-оценка), временных трендов (мониторинг) или графиков, построенных на основе множественных экспресс-оценок. Выходные протоколы методики (рисунок 1) содержат оценки следующих параметров: основного обмена, индекса массы тела, жировой массы тела, безжировой массы тела, активной клеточной массы, процентного содержания активной клеточной массы в безжировой массе, объема воды в организме. Также выдаются методические материалы, помогающие интерпретировать результаты обследования.

Измерения проводились согласно рекомендациям Научно-технического центра «Медасс»: за 12 часов до обследования пациенту следует воздержаться от употребления алкоголя и интенсивных физических нагрузок, за 2,5 часа — от приема пищи; перед началом измерений обследуемому рекомендуется находиться в положении

лежа 5 минут; во время измерений необходимо надежно изолировать обследуемого от окружающих электропроводящих предметов; обследуемый находится в положении лежа, руки и ноги разведены в стороны под углом 30–45° к оси тела; измерительные электроды накладываются на уровне сочленения костей предплечья и запястья, а на нижней конечности — на уровне сочленения костей стопы и голени; измерительные и токовые электроды находятся на тыльной стороне стопы и голени на расстоянии 3 см друг от друга.

С целью изучения влияния методических погрешностей при выполнении процедуры биоимпедансного анализа на оценку основных параметров состава тела исследования проводили с отклонениями от вышеописанных рекомендаций.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel и пакета STATISTICA (V. 6.0).

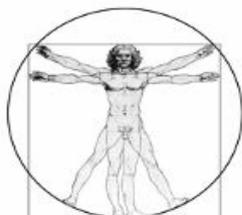
Результаты и обсуждение

Исследование повторяемости результатов при соблюдении требований проведения биоимпедансного анализа показало, что максимальные относительные величины разброса оцениваемых параметров по тощей массе (ТМ) и жировой массе (ЖМ) составляют 0–1% ($p > 0,05$).

При проведении измерений через каждые 2 минуты после принятия испытуемым горизонтального положения отклонения значений в течение 20 минут по ТМ и ЖМ составили 0,2–0,8% ($p > 0,05$) по отношению к данным первого измерения.

При принятии испытуемым вертикального положения отклонения по данным ТМ и ЖМ составили 0,2%; в положении сидя — 3%. В положении с приведенными к туловищу ногами и (или) сведенными вместе нижними конечностями данные ТМ и ЖМ разнились на 0,6–1% ($p > 0,05$).

Расположение электродов на расстоянии 1–2 см друг от друга привело к отклонению данных ТМ на 0,5–0,6% ($p > 0,05$), жировой массы — на 0,9–1% ($p > 0,05$). Расположение электродов на расстоянии 4,5–5,5 см друг от друга (смещение токовых электродов в дистальном направлении) привело к отклонению данных ТМ на 0,4–1,4%, ЖМ — на 1,7–2,4% ($p > 0,05$).



SPORT

НПЦ "Спортивной медицины" г. Гомель

т. 74-53-49, 712-3-09

Стецова Г.В., Шеско Н.В.

Оценка состава тела (биоимпедансный анализ)

Протокол, пациент: Курзова Е.В.



Базовые данные		567 Ом / 73 Ом	
Дата	04.05.2007 10:13:52	Индекс массы тела	21.3 кг/м ²
Дата рождения	24.04.1991	Окружность талии	69 см
Рост	166 см	Окружность бедер	91 см
Вес	58.6 кг	Основной обмен	1469 ккал
Состав тела			
Индекс массы тела	21.3 18.5 — 24.9		
Жировая масса (кг)	13.4 10.0 — 16.6		
Тощая масса (кг)	45.2 35.8 — 56.1		
Активная клеточная масса	27.0 18.7 — 29.4		
Доля активной клеточной массы (%)	59.8 50.0 — 56.0		
Общая жидкость (кг)	33.1 26.2 — 41.2		
Соотношение талия / бедра	0.76 0.60 — 0.85		
Классификация по проценту жировой массы	22.9 17 — 22 — 27 — 32		
	Истощение	Фитнес-стандарт	Норма
			Избыточный вес
			Ожирение

08.05.2007 13:55:10

Врач: _____

Рисунок 1 — Протокол биоимпедансного анализа

При проведении биоимпедансного анализа состава тела спортсменов в возрастной группе 16–17 лет получены следующие показатели: тощая масса — $62,2 \pm 1,6$ кг; жировая масса — $9,7 \pm 0,8$ кг; активная

клеточная масса — $38,7 \pm 1,1$ кг. Масса тела — $71,8 \pm 6,4$ кг. По сравнению с лицами этой же возрастной группы, не занимающимися спортом (данные Э. Г. Мартиросова, Д. В. Николаева и др., 2006), ТМ спорт-

сменов больше на $30,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$); ЖМ спортсменов меньше на $31,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$); АКМ спортсменов превышает на $37,5 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$).

При обследовании группы спортсменов 18–19 лет получены следующие данные: масса тела — $76,6 \pm 7,1$ кг; тощая масса — $63,2 \pm 1,6$ кг; жировая масса — $13,4 \pm 1,2$ кг; активная клеточная масса — $39,8 \pm 1,3$ кг. Соответствующие показатели в контрольной группе 18–19 лет составили: ТМ — $60,5 \pm 2,1$ кг, ЖМ — $16,4 \pm 1,8$ кг, АКМ — $36,8 \pm 1,2$ кг.

Показатели ТМ спортсменов 18–19 лет на $4,3 \pm 2,3\%$ ($p > 0,05$) больше, чем в контрольной группе; ЖМ спортсменов меньше на $18,3 \pm 2,8\%$ ($p > 0,05$); АКМ спортсменов на $7,5 \pm 2,1\%$ ($p > 0,05$) больше, чем у лиц, не занимающихся спортом.

Сравнение полученных данных обеих возрастных групп лиц, занимающихся спортом, показало, что основные показатели состава тела спортсменов 18–19 лет превышают аналогичные показатели 16–17-летних спортсменов: ЖМ — на $27,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,02$), АКМ — на $2,5 \pm 1,2\%$ ($p > 0,05$), ТМ — на $1,9 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$).

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами, приводящими к отклонению биоимпедансных данных состава тела, являются точность расположения электродов, а также проведение исследования в положении сидя. Отклонения результатов при других нарушениях методики исследования (время начала измерений, приведение конечностей к туловищу) не выходят из интервала общей повторяемости результатов. Это свидетельствует о том, что биоимпедансный анализ является технически простым и удобным методом, позволяющим получить точные данные о составе тела даже при нестрогом соблюдении всех рекомендаций по процедуре проведения биоимпедансных измерений.

2. Данные биоимпедансного анализа состава тела спортсменов отличаются от таковых у нетренированных лиц. Достоверная разница показателей ($p < 0,05$) по сравнению с контролем наблюдается в группе спортсменов 16–17 лет: тощая масса спортсменов больше на $30,9 \pm 1,4\%$; жировая

масса меньше на $31,2 \pm 2,8\%$; активная клеточная масса спортсменов превышает на $37,5 \pm 3,8\%$.

3. Анализ возрастной динамики биоимпедансных показателей состава тела спортсменов показал, что наиболее изменчивым показателем является жировая масса: у 18–19-летних спортсменов она на $27,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,02$) больше, чем у спортсменов 16–17 лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биофизические основы и протокол обследования методом одночастотного биоимпедансного анализа состава тела: материалы 8 научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, 22 марта 2006 г. / Главный клинический госпиталь МВД России; под ред. И. Г. Бобринской [и др.]. — Москва, 2006. — 480 с.

2. *Мартыросов, Э. Г.* Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартыросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.

3. Руководство по эксплуатации АВС-01 «Медасс»: рекомендован к применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ 26.05.97. — М., 1997. — 11 с.

4. Биоимпедансный метод определения состава тела / Э. П. Балуев [и др.] // Вестник РУДН. — 2000. — № 3. — С. 66–77.

5. О терминологии биоимпедансного анализа: материалы 8 научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, 22 марта 2006 г. / Главный клинический госпиталь МВД России; под ред. И. Г. Бобринской [и др.]. — М., 2006. — 480 с.

6. Мультичастотный сегментарный биоимпедансный анализ в оценке изменений водных секторов организма / Г. Г. Иванов [и др.] // Рос. ж-л анестезиологии и интенсивной терапии. — 1999. — № 2. — С. 2–9.

7. Биоимпедансная оценка состава тела у детей 10–16 лет с использованием анализатора АВС 01 «МЕДАСС»: материалы 8 научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, 22 марта 2006 г. / Главный клинический госпиталь МВД России; под ред. И. Г. Бобринской [и др.]. — М., 2006. — 480 с.

8. *Ackland, T. R.* Anthropometric profiles of elite triathletes / T. R. Ackland [et al] // J. Sci. Med. Sport. — 1998. — № 3. — P. 52–56.

Поступила 11.05.2007

УДК 616.65-006-018.2-037

**ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ
ГЛАДКОМЫШЕЧНОГО АКТИНА В РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****А. К. Гриб, В. А. Басинский****Гродненский государственный медицинский университет**

По данным иммуногистохимического и морфометрического исследования проанализирована экспрессия гладкомышечного актина в раке предстательной железы. Выявлено, что ее низкий уровень в строме новообразований и в стенках сосудов характерен для низкодифференцированных раков и опухолей с более высоким метастатическим потенциалом. При этом в низкодифференцированных раках обнаружено нарушение формирования гладкомышечного каркаса сосудов, снижение его толщины, появление прерывистости и дефектов гладкомышечного слоя, что отражает несовершенство неоангиогенеза и может являться одним из прогностических маркеров новообразования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, иммуногистохимия, гладкомышечный актин, неоангиогенез.

**ASSESSMENT OF PROGNOSTIC VALUE OF SMOOTH MUSCLE ACTIN
EXPRESSIONS IN PROSTATE CANCER****A. K. Grib, V. A. Basinskii****Grodno State Medical University**

Based on the data yielded by immunohistochemical and morphometric research, expressions of smooth muscle actin in the prostate cancer were analysed. It was revealed, that its low expression in a stroma of neoplasms and in walls of vessels is more characteristic of low-grade cancers and tumours with higher metastatic potential. In addition, low-grade cancers featured disturbance of the formation of vessels' smooth muscle skeleton, decrease of its thickness, appearance of discontinuity and defects of smooth muscle layer, which reflect imperfection of neoangiogenesis and can be a prognostic marker of a neoplasm.

Key words: prostate cancer, immunohistochemistry, smooth muscle actin, neoangiogenesis.

Введение

Рак предстательной железы относится к числу наиболее тяжелых онкологических заболеваний мужской половой сферы, которое имеет склонность к быстрому метастазированию. В начале 70-х годов ежегодно в Беларуси раком предстательной железы заболевали около 200 мужчин. В последующие два десятилетия число новых случаев увеличивалось и в 1990 г. достигло 549 (увеличение в 2,2 раза). В целом за 36-летний период число ежегодно заболевающих раком предстательной железы увеличилось в 8,1 раза и достигло 1681 случая в 2005 году [2]. Приведенные данные позволяют предположить, что рост данной патологии будет продолжаться, а это требует, наряду с совершенствованием методов своевременной

диагностики, шире внедрять и методы прогнозирования выявленного рака предстательной железы. Одним из важнейших критериев прогноза карцином предстательной железы является оценка гистологической структуры новообразования по данным операционного и биопсийного материала. Данное исследование является высокоинформативным и позволяет не только верифицировать диагноз, но и предсказать его клиническое поведение. Основным гистологическим критерием прогноза рака предстательной железы остается оценка степени дифференцировки опухоли с использованием шкалы Глиссона [5], позволяющей прогнозировать выживаемость больных [1]. Однако данная система учитывает только морфологию эпителиального составляющего

рака предстательной железы и не всегда адекватно оценивает инвазивный и метастатический потенциал новообразования.

Вместе с тем известно, что значительную роль как в канцерогенезе, так и в прогрессировании новообразования играет стромальное микроокружение. При неопластических заболеваниях развивается нарушение стромально-эпителиальных взаимодействий, способных оказывать существенное влияние на поведение опухолевых клеток. Для многих эпителиальных злокачественных новообразований доказано возникновение характерной стромальной реакции в ответ на опухолевую прогрессию [3, 5]. Тем не менее к настоящему времени не изучены в достаточной степени механизмы стромально-эпителиальных взаимоотношений и их влияния на прогрессирование злокачественных новообразований. В тех опухолях, где наблюдается стромальная реакция, отмечено, что она заметно отличается от реакции при других патологических процессах, в которых также наблюдается нарушение стромально-паренхиматозных взаимоотношений. Так, при заживлении ран стромальная реакция сопровождается повышенной продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, факторов роста и ремоделирующих экстрацеллюлярный матрикс ферментов, которые и формируют поддерживающее рост паренхиматозных клеток стромальное микроокружение [8]. При злокачественных новообразованиях стромальная реакция, как правило, способствует опухолевому росту посредством стимулирования ангиогенеза, повышения выживаемости раковых клеток, пролиферации и инвазии.

Факторы роста, вырабатываемые эпителиальными и стромальными клетками при раке простаты, задействованы в еще более сложных взаимоотношениях, становясь участниками гормональной регуляции клеточного роста, индуцируя лиганднезависимую активацию или супрессию андрогеновых рецепторов [6]. Потеря баланса между факторами, стимулирующими и ингибирующими пролиферацию, может индуцировать простатическую стромальную гиперплазию, наблюдаемую при доброкачественных формах, или гиперпластическую реакцию эпителия, наблюдаемую при раке [4]. При исследовании стромально-паренхиматозных взаимоотношений с ис-

пользованием клеточных культур рака предстательной железы были выявлены значительные изменения в составе стромального микроокружения рака предстательной железы по сравнению с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией: увеличение количества миофибробластов и уменьшение зрелых гладкомышечных клеток, увеличение количества гиалуроновой кислоты, матриксных металлопротеаз и тенасцина [7, 8, 10]. Замещение полноценных гладкомышечных клеток миофибробластами ведет к несовершенному ангиогенезу с формированием неполноценных сосудов микроциркуляторного русла с низкой экспрессией гладкомышечного актина. Таким образом, резюмируя приведенные выше литературные данные, можно предположить, что при раке предстательной железы стромальный компонент значительно видоизменяется и формирует так называемое реактивное стромальное микроокружение, которое, с одной стороны, стимулирует опухолевый рост, а с другой стороны, может ему препятствовать.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение экспрессии одного из компонентов стромального микроокружения — гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы и в стенке сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от степени дифференцировки опухоли и сопоставление выраженности экспрессии с клиническим течением и исходом заболевания.

Материалы и методы

Материалом данного исследования стали 47 наблюдений рака предстательной железы, полученные при трансуретральной резекции за период с 1996 по 2000 год. Всем больным применялась сходная схема комбинированной терапии новообразования. При первичном гистологическом исследовании все они являлись аденокарциномами различной степени дифференцировки: высокодифференцированные раки (Глиссон 2–5) составили 12 случаев, умереннодифференцированные (Глиссон 6–7) — 15 и низкодифференцированные (Глиссон 7–10) — 20 случаев. При анализе клинических данных весь исследуемый материал был разделен на клинические группы с выявленными регионарными или отдаленными метастазами (17 случаев) и без выяв-

ленных метастазов (30 наблюдений). Кроме этого, анализируемый материал исследовался в зависимости от выживаемости больных. Больных, проживших менее года, выявлено 7, от 1 года до 5 лет — 29, более 5 лет — 12 человек. Для выявления гладкомышечного актина в строме опухолей и стенке сосудов использовали иммуногистохимическое окрашивание с применением моноклональных мышечных антител фирмы «Dako», клон 1A4 в стандартном разведении. Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5 микрон, переносились на предметные стекла, покрытые полисиланом, срезы в вертикальном положении высушивали 18 часов при комнатной температуре и помещали в термостат на 30 мин при температуре 60°C. Депарафинация проводилась в ксилоле (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой), дегидратация в этиловом спирте (в батарее из 3 емкостей в спиртах восходящей крепости по 3 мин в каждой). В последующем предметные стекла со срезами переносились в цитратный буфер РН 6.0 и помещались в водяную баню при температуре 98°C на 30 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3% перекисью водорода в течение 5 минут, и наносились первичные антитела в стандартном разведении. Срезы инкубировались в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «Dako» с диамибензидином. Затем срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином и заключали в полистерол.

Для морфометрической оценки экспрессии гладкомышечного актина микропрепараты фотографировали в 6 полях зрения (объектив 20) с разрешением 1600 на 1200 пикселей при помощи микроскопа AxioStar и цифровой камеры Canon A620. Для более тонкой визуализации иммуногистохимической реакции, устранения артефактов окрашивания и фоновой реакции в фоторедакторе Adobe Photoshop CS 8.0 при помощи инструмента «color range» выделяли характерную коричневую окраску, которую дают продукты реакции диамибензидина, а окружающий фон удаляли при помощи инструмента «magic wand». Для количественного подсчета экспрессии гладкомышечного актина использовали анали-

затор изображений Aperio Image Scope, который подсчитывает количество позитивных пикселей (пиксели, имеющие коричневую окраску). Изучены следующие морфометрические параметры: общая площадь, занимаемая гладкомышечным актином, количество отдельных гладкомышечных волокон и средний размер гладкомышечного волокна. Для морфометрического исследования экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов микропрепараты фотографировались с использованием объектива 40, выбирались сосуды, которые имели четкий поперечный срез и диаметр 40–50 мкм. Толщина стенки измерялась в 4-х взаимно перпендикулярных точках сосудистой стенки. Изучены следующие параметры: толщина гладкомышечного составляющего стенки сосуда, площадь стенки и просвета сосуда. Подсчет вышеуказанных параметров производили с использованием анализатора изображений WCIF ImageJ.

Полученные данные были обработаны при помощи табличного процессора Excel из пакета MS Office 2003 с модулем статистического анализа «AtteStat 3.4», использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Окраска микропрепаратов рака предстательной железы с использованием антител к гладкомышечному актину позволила четко выявить гладкомышечную составляющую стромы и мышечную стенку сосудов микроциркуляторного русла. Количественная оценка степени экспрессии гладкомышечного актина показала, что в группе опухолей с выявленными метастазами общая площадь, занимаемая гладкомышечным составляющим стромы, составила: $29594,93 \pm 1803,27 \text{ мкм}^2$ на единицу исследуемой площади. При исследовании сосудов толщина гладкомышечного слоя сосудов микроциркуляторного русла составила $3,10 \pm 0,4 \text{ мкм}$. Средняя площадь гладкомышечного компонента сосудистой стенки составила $778,44 \pm 15,36 \text{ мкм}^2$, а средняя площадь просвета сосуда — $340,41 \pm 12,76 \text{ мкм}^2$.

В группе опухолей без выявленных метастазов средняя площадь, занимаемая экспрессией гладкомышечного актина, составила $36912,93 \pm 1472,9 \text{ мкм}^2$, толщина гладкомышечной составляющей стенки сосуда — $5,07 \pm 0,42 \text{ мкм}$, площадь экспрессии гладкомышечного актина в стенке — $801,63 \pm$

20,01, средняя площадь просвета сосуда — $320 \pm 5,1$ мкм². При статистическом сравнении данных групп больных с использованием t-критерия Стьюдента достоверные различия получены при сравнении площади, занимаемой экспрессией гладкомышечного актина ($t = 2,79$, $p = 0,0077$), толщины гладкомышечного компонента сосудистой стенки ($t = 2,933817$, $p = 0,0053$), площади экспрессии гладкомышечного актина в сосудистой стенке ($t = 2,677304$, $p = 0,012$).

Анализ материала в зависимости от степени злокачественности опухоли показал, что среднее значение площади экспрессии гладкомышечного актина составило в группе высокодифференцированных опухолей $43715,18 \pm 1589,07$ мкм², в группе умеренно дифференцированных опухолей — $34969,29 \pm 1262,54$ мкм², низкодифференцированных — $29270,84 \pm 1443,36$ мкм². При статистическом анализе вышеуказанного параметра выявлены достоверные различия между всеми исследуемыми группами ($P < 0,05$). Толщина сосудистой стенки и площадь экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосуда в опухолях с высокой степенью дифференцировки составили, соответственно, $7,19 \pm 0,29$ мкм и $910,74 \pm 13,99$ мкм²; в группе умереннодифференцированных опухолей толщина гладкомышечного компонента стенки сосуда — $4,65 \pm 0,32$ мкм, площадь экспрессии гладкомышечного актина сосудистой стенки — $829,68 \pm 9,99$ мкм². Группа низкодифференцированных опухолей характеризовалась следующими морфометрическими данными: толщина гладкомышечного слоя — $2,47 \pm 0,22$ мкм, площадь экспрессии гладкомышечного актина — $706,62 \pm 5,74$ мкм. При статистическом анализе с использованием критерия Стьюдента статистически достоверные различия ($p < 0,05$) получены между всеми исследуемыми группами и по всем исследуемым признакам. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что с уменьшением степени дифференцировки рака предстательной железы уменьшается и гладкомышечная составляющая стромы. Кроме этого, при микроскопическом исследовании, выявлены значительные изменения созревания сосудов, участвующих в неоангиогенезе: стенка сосудов низкодифференцированных опухолей характеризовалась потерей и наруше-

нием структуры гладкомышечного слоя, уменьшением толщины сосудистой стенки и увеличением просвета сосудов. Все вышеуказанные морфометрические показатели согласуются с данными, полученными в группах с выявленными метастазами и без них.

При сопоставлении морфометрических параметров экспрессии гладкомышечного актина стромы и сосудистой стенки с общей выживаемостью больных были получены следующие данные.

В группе больных, проживших более 5 лет, выявлены следующие морфометрические показатели экспрессии гладкомышечного актина: площадь его экспрессии в строме составила $37957,91 \pm 2570,62$ мкм², толщина гладкомышечного компонента сосудистой стенки — $5,66 \pm 0,53$ мкм, площадь экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов — $827,15 \pm 23,69$ мкм², площадь просвета сосудов — $289,94 \pm 8,36$ мкм². В группе больных, проживших от 1 года до 5 лет, были получены следующие результаты: экспрессия актина в строме — $33844,85 \pm 1382,91$ мкм², толщина гладкомышечной основы стенки сосудов — $4,05 \pm 0,41$ мкм, площадь экспрессии в сосудистой стенке — $793,29 \pm 19,46$ мкм², средняя площадь просвета сосудов — $329,12 \pm 7,7$ мкм². В группе больных, проживших менее 1 года, выявлена следующая характеристика экспрессии гладкомышечного актина: площадь экспрессии в строме — $27976 \pm 3043,57$ мкм², толщина гладкомышечного слоя — $3,62 \pm 1,12$ мкм, площадь экспрессии в сосудистой стенке — $752,44 \pm 25,39$ мкм², площадь просвета сосуда — $359,68 \pm 8,68$ мкм². Статистически достоверная разница по всем перечисленным параметрам ($p < 0,05$) была получена в крайних группах, т. е. в группах больных, проживших более 5 лет и менее 1 года.

Выводы

Таким образом, экспрессия гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы значительно варьирует в зависимости от степени дифференцировки злокачественного новообразования, что наряду с оценкой эпителиального компонента по Глиссону должно учитываться в оценке прогноза опухоли. При этом количество гладкомышечного актина значительно больше в опухолях более высокой дифференцировки и низкого метастатиче-

ского потенциала. Обнаруженные в низкодифференцированных раках нарушения формирования гладкомышечного каркаса сосудов со снижением его толщины, появлением прерывистости и дефектов гладкомышечного слоя отражают несовершенство неоангиогенеза и могут являться одним из прогностических маркеров новообразования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Первичная культура аденокарциномы простаты: модель для изучения стромально-эпителиальных взаимодействий / О. П. Гладских [и др.] // Архив патологии. — 2002. — Вып. 6. — С. 40-43.
2. Эпидемиология рака предстательной железы в Республике Беларусь // Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предстательной железы: материалы международной научно-практической конференции / И. В. Залуцкий, Ю. И. Аверкин. — Минск, 27–28 октября, 2006 г. — С. 5–12.
3. Морфологическая характеристика микроциркуляторного русла в серозных опухолях яичника / Л. М. Михалева [и др.] // Архив патологии. — 2005. — Вып. 6. — С. 28–31.
4. Dvorak, H. F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing / H. F. Dvorak // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1650–1659.
5. Gleason, D. F. Classification of prostatic carcinomas / D. F. Gleason // Cancer Chemother. Rep. — 1966. — Vol. 50. — P. 125–128.
6. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling / A. Jennifer [et al.] // Clinical Cancer Research — 2002. — Vol. 8. — P. 2912–2923.
7. Stromal and epithelial expression of tumor markers hyaluronic acid and HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer / V. B. Lokeshwar [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 11922–11932.
8. Murphy, W. M. Prognostic factors in the pathological assessment of prostate cancer / W. M. Murphy // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29. — P. 427–430.
9. Elevated levels of versican but not decorin predict disease progression in early-stage prostate cancer / C. Ricciardelli [et al.] // Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 4. — P. 963–971.
10. In situ hybridization studies of metalloproteinases 2 and 9 and TIMP-1 and TIMP-2 expression in human prostate cancer / M. Wood [et al.] // Clin. Exp. Metastasis. — Vol. 15. — P. 246–258.

Поступила 17.05.2007

УДК 616.72-002-092.9)

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

В. И. Николаев, О. А. Голубев

Гомельский государственный медицинский университет

На примере белых лабораторных крыс рассматриваются патоморфологические характеристики экспериментального остеоартроза в различные сроки развития патологического процесса. В оригинальном исследовании предложен способ формирования патологических изменений в суставе и методы морфологической оценки тканевых изменений, которые позволяют дать объективную характеристику морфогенетических процессов.

Ключевые слова: патоморфологические характеристики, экспериментальный остеоартроз, эксперимент.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC EXPERIMENTAL OSTEOARTROZIS

V. I. Nikolaev, O. A. Golubev

Gomel State Medical University

By the example of white laboratory rats are considered pathomorphological characteristics experimental osteoartrozis in various terms of development of pathological process. In original research the way of formation of pathological changes in a joint and methods of a morphological estimation of fabric changes which allow to give the objective characteristic morphogenetic processes is offered.

Key words: pathomorphological characteristics, experimental osteoartrozis, experiment.

Введение

Остеоартроз (по международной классификации остеоартрит) (ОА) — самое частое заболевание суставов, клинические проявления которого отмечаются почти у 20% населения Земли. Интерес к этой нозологической форме обусловлен и ее важным социальным значением, т. к. за последнее десятилетие ОА является одной из основных причин как временной нетрудоспособности, так и инвалидности, уступая только ишемической болезни сердца. Лечение пациентов с ОА представляет актуальную проблему для ортопедов-травматологов, общих хирургов и ревматологов в связи с отсутствием единых подходов к лечебной тактике и оценке результатов лечения, которые часто не позволяют добиться необходимого эффекта [1].

В современной артрологии ОА рассматривается как группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом.

С морфологических позиций остеоартроз представляет собой болезнь суставов, в основе которой лежит деструкция суставного хряща, приводящая к его истончению и разволокнению, обнажению подлежащей кости, костным разрастаниям и нарушению конгруэнтности суставных поверхностей [2].

Цель исследования: дать объективную патоморфологическую характеристику экспериментального остеоартроза на разных стадиях морфогенеза.

Материалы и методы

Исследован материал коленных суставов 36 белых лабораторных крыс. Животные распределены на 3 группы. В первую группу вошли 6 крыс, у которых проведено патогистологическое исследование неизменного сустава (1 контрольная группа). Вторую группу составили 6 животных, которым в полость сустава введен 0,9%-ный раствор NaCl, забой крыс произведен на 30 сутки после манипуляции (2 контрольная группа). Всем остальным животным проведена артротомия с нанесением повреждения острой иглой (крестообразная царапина) в области суставного хряща одного из эпифизов сочленяющихся костей. Забой животных проводился на 7, 14, 21 и 30 сутки (по шесть крыс в каждой серии) после манипуляции.

В дальнейшем полученный материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине и подвергался стандартной проводке с заливкой в парафин. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, а также выборочно пикрофуксином по Ван Гизону. После обзорной микроскопии проводилось микроморфометрическое исследование, при котором оценивались следующие показатели: размер суставной полости, толщина суставного хряща, слоев компактной и губчатой кости, синовиальной оболочки. Кроме того, производился подсчет абсолютного количества капилляров в синовиальной оболочке и подлежащей соединительной ткани в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 900$ и подсчет абсолютного количества лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов вокруг указанных капилляров также в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 900$. Размер суставной полости, толщину суставного хряща, слоев компактной и губчатой кости, синовиальной оболочки измеряли с помощью микрометра окулярного винтового «МОВ-1-16^x». Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ «Statistica 6,0» и использованием анализа морфометрических показателей по медианам.

Результаты и обсуждение

При обзорной микроскопии относительно неизменного сустава (1 контрольная группа) и материала животных, которым в полость сустава в асептических условиях вводился 0,9%-ный раствор NaCl (2 контрольная группа) уточнено, что эпифизы сочленяющихся в суставе костей образованы в основном губчатой и частично компактной костью и покрыты суставным хрящом. Не отмечается какой-либо зональности в строении хряща, который представляет собой слой хондроцитов и матрикса приблизительно одинаковой степени зрелости. По отношению к костному компоненту сочленяющихся костей толщина хряща является весьма незначительной. Остеохондральное соединение представлено линией уплощенных клеток, часто расположенных перпендикулярно границе соединения кости и хряща. Цитоплазма клеток линии соединения жадно воспринимает щелочные красители. Суставная полость представля-

ет собой узкое щелевидное пространство. Внутренний слой суставной сумки представлен синовиальной оболочкой преимущественно фиброзного типа, которая имеет вид тонкой пластинки, состоящей из грубоволокнистой соединительной ткани, плотно соединенной с подлежащими соединительнотканными участками капсулы. Синовиальная оболочка практически не содержит сосуды.

Через 7 суток после повреждения суставной поверхности суставная полость представляет собой узкое щелевидное пространство, в которое со стороны синовиальной оболочки врастает грануляционная, плотная соединительная ткань с явлениями хрящевой метаплазии, которая сужает суставную полость или почти полностью заполняет ее.

На 14 сутки после повреждения суставная полость представляет собой узкое щелевидное пространство, в которое со стороны синовиальной оболочки врастает соединительная ткань с явлениями хрящевой метаплазии, которая сужает суставную полость или почти полностью заполняет

ее. При этом по поверхности соединительной ткани происходит формирование нового слоя суставного хряща.

Через 21 день после повреждения суставной поверхности суставная полость представляет собой узкое щелевидное пространство, в которое со стороны синовиальной оболочки врастает соединительная ткань с явлениями хрящевой метаплазии, которая сужает суставную полость или почти полностью заполняет ее. При этом по поверхности соединительной ткани происходит формирование нового слоя суставного хряща с одной стороны суставной щели, а с другой — эта щель сформирована грубоволокнистой соединительной тканью. Синовиальная оболочка несколько утолщается, в ней появляется покровный слой.

Интересны результаты микроморфометрического исследования, которые представлены в таблице 1. Выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) морфометрических показателей (использован непараметрический тест Колмогорова-Смирнова), которые представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Данные морфометрического исследования (анализ по медианам)

Морфометрические показатели (в мм)	Серии исследований					
	1	2	3	4	5	6
1. Размер суставной полости	0,23	0,21	0,20	0,11	0,24	0,03
2. Толщина слоя компактной кости	0,07	0,07	0	0	0	0,08
3. Толщина слоя губчатой кости	0,28	0,21	0,24	0,44	0,44	0,25
4. Толщина суставного хряща	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	0,08
5. Толщина синовиальной оболочки	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02
6. Количество капилляров в синовиальной оболочке в 10 полях зрения	5,3	4,3	26,0	12,6	4,0	17,1
7. Количество лимфоцитов вокруг капилляров синовиальной оболочки и подлежащей соединительной ткани в 10 полях зрения	0,8	0,5	48,2	10,0	0,8	2,8
8. Количество плазмоцитов вокруг капилляров синовиальной оболочки и подлежащей соединительной ткани в 10 полях зрения	0	0	16,3	0,8	0	0,7
9. Количество макрофагов вокруг капилляров синовиальной оболочки и подлежащей соединительной ткани в 10 полях зрения	1,7	1,6	44,0	11,5	2,5	4,8

Примечание.

Серии исследований:

- 1) относительно неизмененный сустав (1 контрольная группа);
- 2) в суставную полость введен 0,9%-ный раствор NaCl (2 контрольная группа);
- 3) 7 суток после повреждения суставного хряща;
- 4) 14 суток после повреждения суставного хряща;
- 5) 21 суток после повреждения суставного хряща;
- 6) 30 суток после повреждения суставного хряща.

Показано, что в обеих контрольных группах отсутствуют достоверные ($p < 0,05$) различия морфометрических показателей. Размер суставной щели достоверно уменьшается по сравнению с контрольными группами на 14 и 30 сутки после повреждения. При этом к 21 суткам размер суставной щели практически восстанавливается, однако это образование только с одной стороны сустава покрыто суставным хрящом, со стороны повреждения имеется лишь фиброзная ткань. Сравнительная оценка толщины слоя компактной кости во многих случаях является некорректной, так как после повреждения слой ее исчезает, постепенное восстановление его отмечается лишь к 30 суткам после манипуляции. Толщина слоя губчатой кости достоверно увеличивается на 14 и 21 сутки после повреждения по сравнению с контрольными группами. При этом не выявлено достоверных отличий в толщине суставного хряща и синовиальной оболочки во всех группах наблюдения. Наиболее наглядные изменения отмечены при анализе морфометрических показателей микрососудов (капилляры) и их непосредственного

клеточного микроокружения в синовиальной оболочке и прилежащей соединительной ткани. Показано, что количество капилляров значительно увеличивается на 14, 21 и 30 сутки после повреждения по сравнению с контрольными группами. Максимальное количество капилляров наблюдается на 7 сутки после повреждения, затем их количество уменьшается на 14 и 21 сутки, а к 30 суткам вновь достоверно возрастает. Количественные показатели лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов вокруг капилляров являются максимальными также на 7 сутки после повреждения. Количество макрофагов даже на 30 сутки превышает показатели в контрольных группах. Проведен корреляционный анализ полученных данных с применением непараметрического теста Kendall-Tau Correlations. Уточнено, что имеются прямые корреляции между количественными показателями капилляров и лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, а также корреляционные связи обратного характера между количественными показателями капилляров и размерами суставной полости на 7, 14 и 30 сутки после повреждения.

Таблица 2 — Результаты сравнения морфометрических показателей (тест Колмогоров-Смирнов)

Сравниваемые показатели	Размер суставной полости	Толщина слоя компактной кости	Толщина слоя губчатой кости	Толщина суставного хряща	Толщина синовиальной оболочки	Количество капилляров	Количество лимфоцитов	Количество плазматических	Количество макрофагов
p 1,2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05
p 1,3	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	—	<0,05
p 1,4	<0,05	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	—	<0,05
p 1,5	>0,05	—	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05
p 1,6	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	—	<0,05
p 2,3	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	—	<0,05
p 2,4	<0,05	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	—	<0,05
p 2,5	>0,05	—	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05

Заключение

Комплексное патоморфологическое исследование экспериментального остеоартроза, результаты статистической обработки полученных данных позволяют сделать следующие выводы:

1. Морфогенез экспериментального остеоартроза характеризуется определенными этапами изменений, прежде всего, в синовиальной оболочке и прилежащей соединительной ткани.

2. В первые 7 суток (1 этап морфогенеза) после повреждения наряду с минимальными альтеративными изменениями преобладают явления неангиогенеза в виде пролиферации капилляров и выход в перикапиллярные пространства иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов).

3. В период с 14 до 21 суток (2 этап морфогенеза) наряду со снижением количественных показателей капилляров отмечается значительное разрастание волокнистой соединительной ткани, которое приводит к формированию ложной суставной полости, ограниченной суставным хрящом, с одной стороны, и соединительной тканью, с дру-

гой. При этом размер ложной суставной полости приближается к размерам обычной, а на поверхности соединительной ткани имеются островки новообразованного хряща.

4. В период с 21 по 30 сутки после повреждения (3 этап морфогенеза) происходит заращение суставной полости соединительной тканью и деформация кости.

5. Таким образом, в морфогенезе экспериментального остеоартроза можно выделить три основных этапа: неангиогенеза, фибропластических изменений с формированием ложной суставной полости и деформации сустава с заращением ложной суставной полости. В морфогенезе экспериментального остеоартроза важную роль играют капилляры синовиальной оболочке и прилежащей к ней соединительной ткани с их непосредственным клеточным микроокружением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Насонова, В. А.* Фармакотерапия остеоартроза / В. А. Насонова, Е. С. Цветкова // *Лечащий врач*. — 2004. — № 7. — С. 22–24.
2. *Кудачков, Ю. А.* Патология человека / Ю. А. Кудачков. — Ярославль: Диапресс, 1997. — С. 58–61.

Поступила 02.05.2007

УДК 618.36 – 008.64: 615 – 275

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, УЛУЧШАЮЩИХ БИОЭНЕРГЕТИКУ КЛЕТКИ

Е. И. Лобан

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы приведены современные сведения о механизмах развития плацентарной недостаточности и возможностях ее лечения с помощью нового биорегулирующего средства — диавитола.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, диавитол

PLACENTARY INSUFFICIENCY: PROSPECTS OF APPLICATION PREPARATIONS IMPROVING BIOENERGETICS OF THE CELL

E. I. Loban

Gomel State Medical University

In the review of the literature modern data on mechanisms of development of placental insufficiency and opportunities of her treatment with the help new bioregular means — diavitole are resulted.

Key words: placental insufficiency, diavitole.

Введение

Осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания матери часто приводят к изменениям в плаценте, нарушая ее функцию, что ведет к формированию плацентарной недостаточности и, в свою очередь, отрицательно сказывается на состоянии плода. Плацентарная недостаточность — клинический синдром, обусловленный морфо-функциональными изменениями в плаценте и нарушением ее компенсаторно-приспособительных возможностей.

Нередким клиническим проявлением плацентарной недостаточности является задержка внутриутробного развития плода, его гипоксия и гипотрофия. В последние годы отмечается возрастание частоты рождения детей с признаками задержки внутриутробного роста. Последняя занимает четвертое место в структуре перинатальной смертности при задержке внутриутробного развития (в 4–10 раз выше, чем у детей с нормальной массой при рождении) [1, 10].

Плацентарная недостаточность включена в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти как основной диагноз патологического состояния плода и новорожденного [10]. Благодаря расширению диагностических возможностей для выявления нарушений функций плаценты, а также в связи с получением новых данных о механизмах регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности появилась возможность внести некоторые дополнения в вопросы патогенеза и тактики лечения плацентарной недостаточности [1].

Цель работы — показать возможности современного биорегулирующего средства диавитола в лечении плацентарной недостаточности.

В развитии плацентарной недостаточности основными и нередко первоначальными являются гемодинамические микроциркуляторные нарушения. Нарушения регуляции плацентарного кровотока, как правило, сочетанные. К ним относятся:

1) изменение маточного кровотока, проявляющееся: а) либо уменьшением притока крови к плаценте в результате гипотонии у матери (гипотония беременных, синдром сдавливания нижней полой вены или спазм маточных сосудов на фоне гипертензивного синдрома); б) либо затруднением венозного

оттока (длительные сокращения матки или ее повышенный тонус, отечный синдром);

2) такие плацентарные факторы, как инфаркты, отслойка части плаценты, отек ее;

3) нарушения капиллярного кровотока в ворсинах хориона (нарушение созревания ворсинок, внутриутробное инфицирование, тератогенные факторы);

4) изменения реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

Как правило, первично нарушается трофическая функция плаценты и лишь позднее меняется газообмен на уровне плацентарного барьера [10]. Доказано, что при физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации — простаглицина и оксида азота. Синергичное действие этих простаглицидов служит основным условием адаптации материнских сосудов к увеличению нагрузки на кровоток, обеспечивает системную вазодилатацию и снижение артериального давления по мере прогрессирования беременности [1, 10].

Процесс плацентации начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4 недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10 неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий (т. н. «первая волна» инвазии). Характер паракринных взаимоотношений между трофобластом и эндометрием определяется локальной активностью гормонов и факторов роста. Выраженность децидуальных изменений зависит от уровня эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. В контроле за пролиферативной активностью трофобласта важная роль отводится прогестерону и пролактину. Следующим этапом формирования плаценты является трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется

в проксимальном направлении, против тока крови, в миоэтральные сегменты спиральных артерий (т. н. «вторая волна инвазии»). Эндотелиальный и гладкомышечный слой спиральных артерий ко II триместру беременности полностью замещаются фибриноидом. Утрачивая мышечно-эластическую структуру, новообразующиеся плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению [10].

Патология плацентарного кровообращения развивается в тех случаях, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. При этом в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура, адренергическая иннервация, и следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Таким образом, участки плацентарных сосудов, сохранившие эндотелиальные и гладкомышечные элементы, становятся мишенью для действия медиаторов, циркулирующих в кровотоке. Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения [1, 10].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности предопределяют два обстоятельства: недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки, вследствие чего меньшее число материнских сосудов вовлекается в плацентарное кровообращение; и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов. Снижение биосинтеза простаглицина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровождается спазмом сосудов в этом регионе и «отграничением» материнского кровотока от фетального [10].

Интенсивность маточно-плацентарного кровотока служит основным фактором, определяющим поступление кислорода к плоду. При недостаточном снабжении плацентарной ткани оксигенированной кровью в трофобласте нарушается течение метаболических процессов. В условиях, когда кровь, омывающая межворсинковое пространство, недостаточно насыщена кислородом, трофобласт компенсирует собственные метаболические потребности за счет увеличения площади капиллярной сети плодовой части

плаценты. Если способность плаценты к развитию коллатерального кровообращения не удовлетворяет полностью потребностям плода, то в недостаточно кровоснабжаемых участках плацентарной ткани развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и локальные ишемические изменения. При повреждении 1/3 маточно-плацентарных сосудов компенсаторные возможности плодовой части плаценты обычно не могут полностью обеспечить возрастающие энергетические потребности растущего плода. Нарушается плацентарная перфузия, создаются условия для отставания темпов роста и развития плода [10].

Недостаточное поступление кислорода в межворсинковое пространство оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, где индуцируются процессы свободнорадикального окисления. Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода и дефицита продукции эндотелиальных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов, приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов. По мере истощения запасов АТФ сосудистые клетки реализуют свои энергетические потребности за счет процессов анаэробного гликолиза. Эндогенные источники энергии (АДФ, аденозин) нуждаются в усиленном притоке Ca^{2+} в цитозоль клеток из внутриклеточных депо. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клеток приводит к высвобождению мощнейшего эндогенного вазоконстриктора — эндотелина. Увеличение продукции O_2^- в эндотелии происходит в период перехода от ишемии к реперфузии, провоцирует высвобождение эндотелина и вазоспазм [10]. Таким образом, недостаточное кровоснабжение трофобласта служит основным фактором, приводящим к нарушению регуляции кровообращения в плаценте. Перепадам давления в плацентарных сосудах вследствие ишемии-реперфузии принадлежит центральная роль в патогенезе ишемических повреждений плацентарной ткани и жизненно важных органов плода [1].

Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода и дефицита продукции эндотели-

альных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов, приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов [1].

Основными клиническими проявлениями хронической плацентарной недостаточности являются отставание в развитии или развитие внутриутробной гипоксии плода. В связи с этим выделяют следующие виды гипотрофии плода: а) симметричная гипотрофия плода (по гармоническому типу) — наблюдается пропорциональное отставание массы тела и длины плода; б) асимметричная гипотрофия плода (по дисгармоническому типу) — наблюдается отставание массы тела при нормальной длине плода. При этом возможно неравномерное развитие отдельных его органов и систем: отставание в развитии живота и груди при нормальных размерах головки плода, замедление роста которой происходит позднее. Это обусловлено гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, в первую очередь предупреждающими замедление роста головного мозга. Асимметричное отставание в развитии плода несет в себе угрозу рождения ребенка с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации. В условиях плацентарной недостаточности при различной патологии беременности могут наблюдаться оба типа отставания в развитии плода. Однако более частым является дисгармонический тип. При этом может выявляться ранняя или поздняя гипотрофия, а также и временное замедление роста плода, которое частично или полностью компенсируется при значительном улучшении состояния матери и плаценты [1, 10].

Основными направлениями в лечении недостаточности функции плаценты являются: 1) улучшение маточно-плацентарного кровообращения; 2) нормализация газообмена между организмом матери и плода; 3) улучшение метаболической функции плаценты; 4) воздействие на организм плода, минуя плаценту и используя параплацентарный путь обмена [1].

Применяемые методы и отдельные средства воздействуют на несколько функций плаценты сразу. Нормализация маточно-плацентарного кровотока, безусловно, улучшает транспорт питательных веществ

и газообмен плода, является важным фактором в синтезе гормонов. Коррекция метаболических изменений приводит к улучшению газообмена и нормальной функции плаценты, что, в свою очередь, улучшает гемодинамику плаценты [10].

Основным звеном в нормализации функции плаценты является улучшение маточно-плацентарного кровотока, что достигается применением сосудорасширяющих средств либо препаратов, расслабляющих матку, в сочетании с мероприятиями, направленными на нормализацию реокоагуляционных свойств крови: а) физические методы воздействия (электрорелаксация матки, электрофорез магния, назначение тепловых процедур на околопочечную область — диатермия, индуктотермия и др.) рефлекторно расслабляют миометрий и приводят к расширению сосудов; б) абдоминальная декомпрессия снимает излишнюю работу мускулатуры матки по преодолению тонуса мышц брюшного пресса. Это приводит к усилению интенсивности кровотока в матке и к улучшению плацентарной перфузии. Помимо этого она приводит к усилению синтеза эстриола и повышению транспортной функции плаценты; в) гипербарическая оксигенация применяется для улучшения функции плаценты и состояния плода, особенно у беременных с пороками сердца. Она обеспечивает сохранение активности дыхательных ферментов, способствует нормализации углеводного обмена; г) медикаментозные средства [10].

Длительность терапии плацентарной недостаточности должна составлять не менее 6 недель (в стационаре, с продолжением терапии в условиях женской консультации). Таким образом, раннее выявление и своевременно проведенное лечение плацентарной недостаточности позволит снизить частоту внутриутробной гипоксии плода и повысить устойчивость его к гипоксии. Проведение профилактических мероприятий рекомендовано трижды в течение беременности. С целью предупреждения гипоксических повреждений органов плода в терапию плацентарной недостаточности включают актовегин [3, 10].

На предприятии диагностических и лекарственных препаратов «Диалек» концерн «Белбиофарм», г. Минск, РБ в течение 1989–1993 гг. разработана технология про-

изводства препарата диавитол, представляющего собой аналог солкосерила и актовегина. Новый препарат диавитол является оригинальным препаратом, отличающимся по источнику сырья и технологии изготовления. Сдвиг в «эмбриональную сторону» в выборе сырья для производства диавитола подразумевает наличие у него свойств, отличных от аналогов (актовегина, солкосерила). Данные изучения сравнительной активности диавитола, солкосерила и актовегина на культуре нервной ткани подтверждают это (Федулов А.С. и соавт., 1995–1997 гг.) [2, 6, 9, 12].

Диавитол для инъекций представляет собой депротеинизированный экстракт крови эмбрионов коров. Прозрачная жидкость от бесцветного до желтоватого цвета со специфическим запахом. В состав диавитол-субстанции входят высокоактивные низкомолекулярные пептиды, аминокислоты, производные нуклеиновых кислот и другие компоненты, обладающие высокой биологической активностью.

Препарат действует на клетки через многочисленные сложные компоненты, регулирующие клеточный метаболизм. В составе диавитола содержатся компоненты, являющиеся биомодуляторами и проявляющие активность только в условиях физиологических нарушений.

При получении диавитола кровь эмбрионов коров подвергают специальной обработке и добавляют консервант. Затем проводят отделение белковой фракции на ультрафильтрационных установках и полученный диализат стерильно фильтруют и разливают в ампулы по 2 и 5 мл. Технология получения препарата диавитол основана на использовании отечественного сырья, реактивов, оборудования.

Фармакологическое действие диавитола основано на способности улучшать аэробный энергообмен клетки. Препарат повышает поглощение и утилизацию кислорода, а также транспорт и утилизацию глюкозы, увеличивает резервы АТФ [5].

Диавитол оказывает полифункциональное воздействие на различные ткани и органы, благодаря его непосредственному влиянию на клеточный обмен путем увеличения накопления кислорода. Это способствует значительному улучшению энергетического состояния клеток, что приводит: к выра-

женному антигипоксическому действию; к выраженной стимуляции репаративных и трофических процессов; к опосредованной нейротрофической стимуляции оптимизации обменных процессов.

Препарат показан при нарушениях циркуляции как артериального, так и венозного кровотока; ожогах; поражениях кожи и слизистых оболочек после облучения; хронических, длительно не заживающих ранах; нарушениях мозговой циркуляции и метаболизма; психоорганическом синдроме, склеротических изменениях мозговых сосудов; мозговых кровоизлияниях, очаговой ишемии мозга; травмах черепа и мозга; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; герпетической инфекции [4]. Противопоказаний нет. Препарат не оказывает побочного действия. Доклиническое изучение специфических свойств диавитола на животных показало его высокую активность в отношении заживления ран. Выявлено его радиопротекторное, иммуностимулирующее и противогерпетическое действие. В опытах *in vitro* и *in vivo* показана способность диавитола ускорять клеточное дыхание и вызывать тем самым антигипоксический эффект [11].

В то же время токсикологические исследования свидетельствуют, что препарат нетоксичен, не вызывает аллергических реакций, не обладает мутагенными свойствами. Диавитол не индуцирует появление полиплоидных клеток, т. е. не вызывает геномные мутации. Изучение возможной эмбриотоксичности и тератогенности выявило, что препарат не оказывает вредного влияния на течение беременности и развитие плода. Наоборот, отмечено положительное влияние диавитола на развитие и рост эмбрионов [7, 8].

Диавитол не обладает кумулятивным, алергизирующим, кожно-раздражающим действием и не вызывает развития реакции «немедленного» или «замедленного» типа, а также не оказывает влияния на гуморальный иммунный ответ.

Солкосерил и актовегин являются препаратами улучшающими, в первую очередь, биоэнергетику клетки. Такими же свойствами обладает и новый отечественный препарат диавитол. Внедрение его в практику здравоохранения позволит снизить, а затем и отказаться от валютных закупок солкосерила и актовегина [2].

Заключение

Эра применения препаратов, улучшающих биоэнергетику клетки только начинается. Под влиянием диавитола в периферической крови наблюдается снижение отрицательных эффектов ионизирующего облучения. Данный препарат обладает существенным радиопротекторным действием с одновременным ослаблением непосредственных проявлений острого радиационного поражения организма при условии введения его до и после облучения [13]. Введение диавитола не оказывает существенного влияния на выработку гормонов щитовидной железы, что особенно важно для гомельского региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учеб. пособие / О. Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. — М., 1998.
2. *Висниевский, К.* Нейрофармакологические аспекты пептидов и препарата солкосерила: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. — Солко Базель Лтд, Швейцария / К. Висниевский. — М., 1986. — С. 32–34.
3. Государственная фармакопея СССР: 11 изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1, 2.
4. Диагностика и принципы терапии герпетических поражений центральной нервной системы: метод. рекомендации / А. Г. Коломиец [и др.]. — Мн., 1990. — С. 36.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник; под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 54–58.
6. Действие препарата солкосерил на антипролиферативные и противоопухолевые процессы и острую токсичность некоторых цитостатических препаратов: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. / А. Ланиш [и др.] // Солко Базель Лтд, Швейцария. — М., 1986. — С. 59–61.
7. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому и клиническому) испытаниям иммуномодулирующего действия фармакологических средств: метод. рекомендации — М., 1984. — С. 10.
8. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию: метод. рекомендации — М., 1986. — С. 24.
9. *Суханек-Фрелих, Г. С.* Пероральное применение препарата Солкосерил при хронической церебро-васкулярной недостаточности: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. / Г. С. Суханек-Фрелих // Солко Базель Лтд, Швейцария. — М., 1986. — С. 38–39.
10. *Яковлева, Э. Б.* Диагностика и лечение плацентарной недостаточности: метод. рекомендации / Э. Б. Яковлева [и др.]. — Донецк, 1996.
11. *Bloom, B.* In vitro methods in cell-mediated immunity / B. Bloom. — Acad. Press., 1977.
12. *Kurjak, A.* The effect of Solcoseryl therapy on the uterine and fetal blood flow / A. Kurjak, A. Pal // In: Surzukl M., Puruhashi N. eds. Perinatal care and gestasis. — Amsterdam: Rzcerpta Medica. — P. 87–93.
13. *Morrison, W. R.* A fast simplex and reliable method for the microdetermination of phosphorus in biological materials / W. R. Morrison // *Analyt. Biochem.* — Vol. 7, № 2. — P. 218–224.

Поступила 15.05.2007

УДК: 547.442,22:612.111.45.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ НА ЭРИТРОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА И КРЫСЫ

А. А. Жукова

Гомельский государственный медицинский университет

В опытах, проведенных на донорской крови, и в острых экспериментах, выполненных на белых беспородных крысах-самцах, проводился сравнительный анализ гемолитического действия этиленгликоля. Установлено, что действие этиленгликоля в концентрации 0,2% на осмотическую резистентность эритроцитов человека аналогично действию этиленгликоля, введенного крысе внутривенно в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела.

Ключевые слова: этиленгликоль, токсичность, осмотическая резистентность.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HEMOLYTIC ACTION OF ETHYLENE GLYCOLE ON THE HUMAN AND RAT ERYTHROCYTES

A. A. Gykova

Gomel State Medical University

Comparative analysis of the hemolytic action of ethylene glycole was made in the experiments carried out on donor blood and in the acute experiments on white not purebred male rats. It was revealed that action of ethylene glycole in the concentration of 0,2% on the osmotic resistance of erythrocytes is analogous to the action of ethylene glycole administrated to a rate intrastomachally in the amount of 0,5 ml on 100 g of body weight.

Key words: ethylene glycole, toxicity, osmotic resistance

Введение

Этиленгликоль (ЭГ) является одним из представителей двухатомных спиртов, оказывающих токсическое действие на организм. Это бесцветная маслянистая жидкость, без запаха, имеющая сладковатый вкус, хорошо смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Отравления ЭГ чаще происходят вследствие употребления его в качестве суррогата алкоголя, поэтому основным путем поступления этиленгликоля в организм является пероральный [3]. Попадая в организм, ЭГ быстро всасывается в кровь, основное влияние оказывает на ЦНС и почки. Этиленгликоль и продукты его метаболизма являются осмотически активными веществами, проникают в клетки и вызывают их гидропические изменения [6].

Этиленгликоль практически не накапливается во внутренних органах, а в крови и моче его содержание значительно выше [5]. Максимальное удаление этиленгликоля и продуктов его метаболизма из организма происходит в первые двое суток после отравления. Важным компонентом патогенеза отравлений ЭГ, по данным литературы, являются нарушения кислотно-основного состояния (КОС) крови [2]. Известным является факт, что этот яд более токсичен для людей, чем для животных, в том числе и крыс [6].

Для отравлений ЭГ и его эфирами характерна стадийность развития интоксикации и наличие латентного периода, что существенно затрудняет диагностику отравлений этими ядами, особенно на догоспитальном этапе, поэтому больные, как правило, поступают в крайне тяжелом, бессознательном состоянии [5]. Острая интоксикация этиленгликолем является постоянно встречающейся патологией без тенденции к сни-

жению из-за доступности данного соединения в быту и на производстве [4]. Летальность отравлений этиленгликолем в среднем достигает 75% [1, 6].

Целью исследования являлось изучение гемолитического действия этиленгликоля на эритроциты крови человека и крысы.

Материалы и методы

Изучение влияния ЭГ на осмотическую резистентность эритроцитов проводилось по двум направлениям. На первом этапе исследование проводилось на донорской человеческой крови, к которой добавляли *in vitro* этиленгликоль в различных концентрациях. На втором этапе исследованию подвергалась кровь крыс, которым предварительно в желудок вводили этиленгликоль (ГОСТ 19710-8).

Первая серия экспериментов осуществлялась на донорской эритроцитарной массе I группы, которая разводилась физиологическим раствором (0,9%-ный NaCl) в соотношении 1:1, затем в 7 пробирок набиралось по 5 мл полученной крови. В первой пробирке кровь не содержала этиленгликоль, в остальных пробирках содержался этиленгликоль в возрастающих концентрациях (0,2%; 0,6%; 1,2%; 2,5%; 5,0%; 10%) [4].

Во второй экспериментальной серии введение крысам ЭГ осуществляли внутрижелудочно металлическим зондом с оливой на конце в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела. Забор крови проводился после декапитации животных, которую проводили с соблюдением правил гуманного отношения к экспериментальным животным.

Далее определение осмотической резистентности эритроцитов в обеих сериях эксперимента проходило по единой стандартной методике. В качестве контрольной

брали кровь, не содержащую этиленгликоль, а параллельно исследовалась кровь, подверженная действию этиленгликоля. В серию центрифужных пробирок, образующих 9 рядов, разливали по 3 мл раствора хлорида натрия с концентрацией: 0,3%; 0,35%; 0,4%; 0,45%; 0,5%; 0,6%; 0,7%; 0,8% и 0,9%. В каждую пробирку ряда прибавляли по 0,2 мл контрольной крови, а в следующие ряды по 0,2 мл крови, подверженной действию ЭГ. После 20-минутной инкубации

и центрифугировании при 2000 об/мин измеряли оптическую плотность надосадочной жидкости на фотоэлектроколориметре при длине волны 530 нм (зеленый светофильтр) в кювете с толщиной слоя 10 мм против 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

Результаты и обсуждение

Динамика и интенсивность гемолиза эритроцитов донорской крови (экстинция надосадочной жидкости после гемолиза) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Влияние этиленгликоля различных концентраций на интенсивность гемолиза эритроцитов человека

Концентрации ЭГ (%)	Концентрации хлорида натрия								
	0,3%	0,35%	0,4%	0,45%	0,5%	0,6%	0,7%	0,85%	0,9%
Контроль	0,593± 0,039	0,565± 0,039	0,589± 0,039	0,516± 0,039	0,36± 0,039	0,242± 0,039	0,139± 0,039	0,106± 0,039	0,082± 0,039
0,2	0,818± 0,039	0,817± 0,039	0,805± 0,039	0,761± 0,039	0,609± 0,039	0,344± 0,039	0,195± 0,039	0,126± 0,039	0,123± 0,039
2,5	0,581± 0,054	0,565± 0,034	0,608± 0,039	0,615± 0,033	0,554± 0,036	0,496± 0,042	0,461± 0,045	0,447± 0,052	0,431± 0,037
10	0,639± 0,039	0,608± 0,029	0,632± 0,069	0,732± 0,082	0,696± 0,070	0,638± 0,085	0,657± 0,079	0,642± 0,070	0,64± 0,075

Анализ интенсивности процесса гемолиза эритроцитов человека, которые не подвергались воздействию этиленгликоля, показал, что гемолиз протекает интенсивно в гипотонических растворах хлори-

да натрия в концентрациях до 0,4% [4]. Интенсивность гемолиза снижается в растворах до концентрации 0,7% и не происходит в изотонических растворах (рисунок 1).

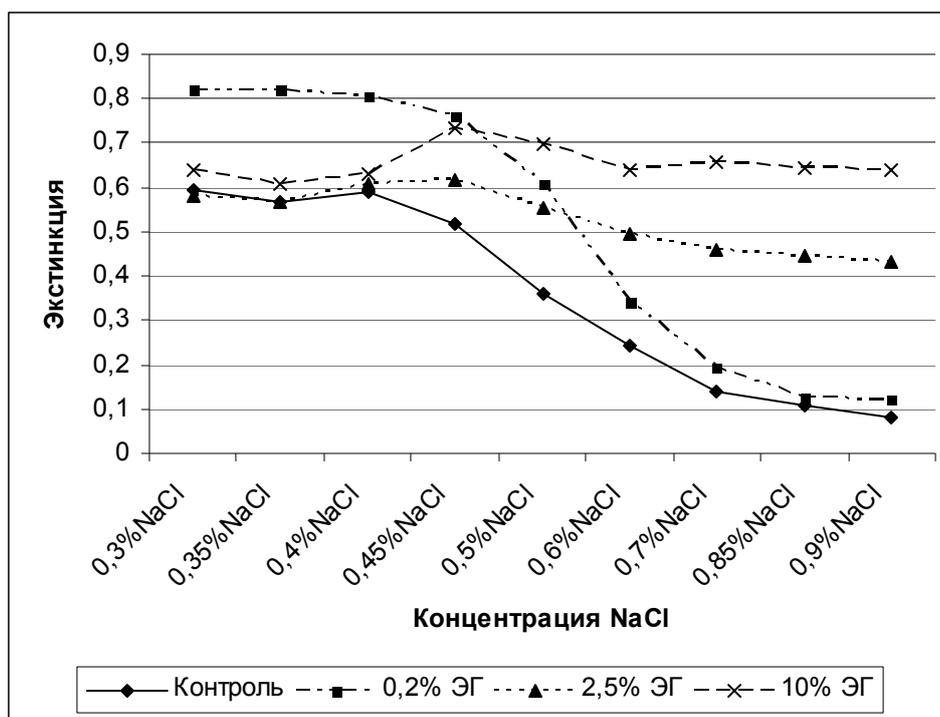


Рисунок 1. — Кинетика гемолиза эритроцитов человека под влиянием различных концентраций этиленгликоля

Эритроциты, подверженные действию ЭГ во всех указанных концентрациях, показали более низкую осмотическую резистентность по сравнению с контролем. Воздействие этиленгликоля в концентрациях от 2,5% и выше способствовало гемолизу эритроцитов человека уже в изотонических растворах.

Более низкая концентрация ЭГ (0,2%) способствовала значительному повышению

гемолиза в гипотонических растворах (от 0,3 до 0,6% NaCl), а в изотоническом растворе показания гемолиза приближались к контрольным. Показатели интенсивности гемолитического процесса под действием 0,2% ЭГ представлены в таблице 2.

График, отражающий гемолитическое действие 0,2% этиленгликоля на эритроциты человека, представлен на рисунке 2.

Таблица 2 — Влияние 0,2% этиленгликоля на интенсивность гемолиза эритроцитов

Группы показателей	Концентрации хлорида натрия									
	0,3%	0,35%	0,4%	0,45%	0,5%	0,6%	0,7%	0,85%	0,9%	
Контроль	0,593± 0,039	0,565± 0,046	0,589± 0,047	0,516± 0,047 [#]	0,360± 0,047	0,242± 0,027	0,139± 0,020	0,106± 0,018	0,082± 0,016	0,082± 0,016
0,2% ЭГ	0,818± 0,03*	0,817± 0,55*	0,805± 0,066*	0,761± 0,064* [#]	0,609± 0,042* [#]	0,344± 0,045*	0,195± 0,054	0,126± 0,033	0,123± 0,035	0,123± 0,035

Примечание: * — достоверность различий между показателями контрольной группы и 0,2% ЭГ; $p < 0,05$; # — достоверность различий показателей между соседними столбцами; $p < 0,05$.

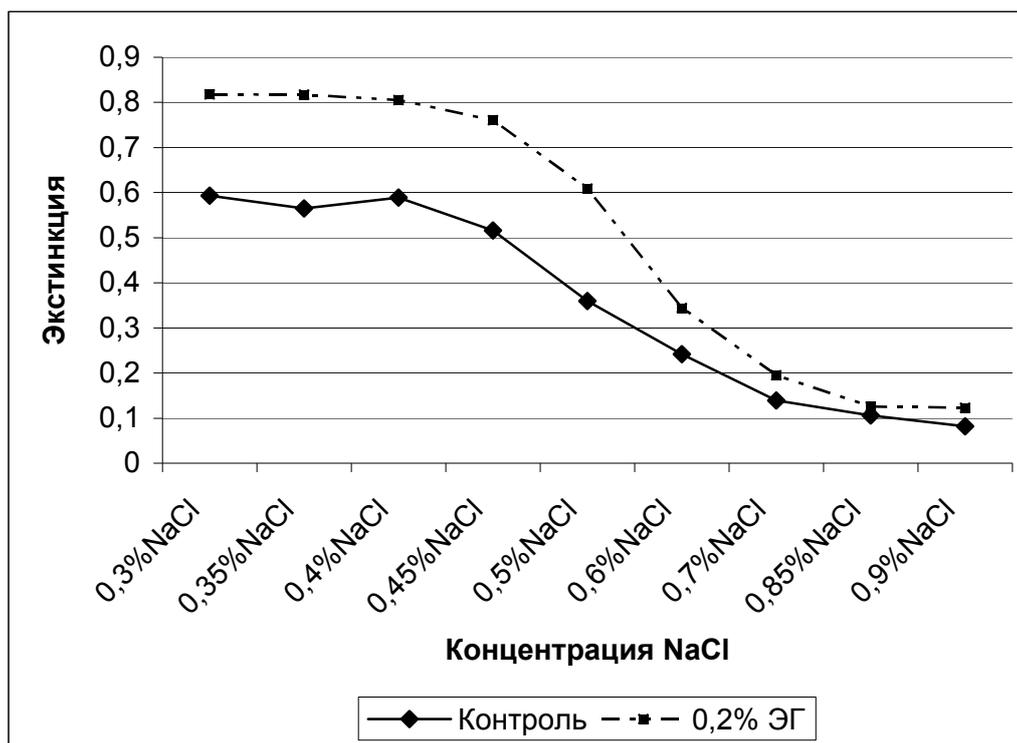


Рисунок 2 — Кинетика гемолиза эритроцитов человека под влиянием 0,2% этиленгликоля

Анализ интенсивности процесса гемолиза эритроцитов крысы, которые подвергались воздействию этиленгликоля *in vivo*, показал, что гемолиз протекает интенсивно в гипотонических растворах, создаваемых хлоридом натрия в концентрациях от 0,3

до 0,45%. Интенсивность гемолиза снижается в растворах до концентрации 0,6% и практически не происходит в изотонических растворах. Динамика и интенсивность гемолиза эритроцитов крысы представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 3 — Влияние этиленгликоля на интенсивность гемолиза эритроцитов крысы

Группы показателей	Концентрации хлорида натрия								
	0,3%	0,35%	0,4%	0,45%	0,5%	0,6%	0,7%	0,85%	0,9%
Контроль	0,488± 0,032 [#]	0,316± 0,037*	0,315± 0,045	0,221± 0,049 [#]	0,074± 0,039	0,008± 0,004	0,008± 0,002	0,005± 0,0006	0,007± 0,0003
Опыт	0,590± 0,037	0,506± 0,045*	0,450± 0,043	0,342± 0,044 [#]	0,132± 0,008	0,014± 0,008	0,005± 0,001	0,002± 0,0007	0,001± 0,0002

Примечание: * — различия достоверны между показателями опытной группы (ЭГ) и контрольной, $p < 0,05$; # — различия достоверны между показателями в соседних столбцах.

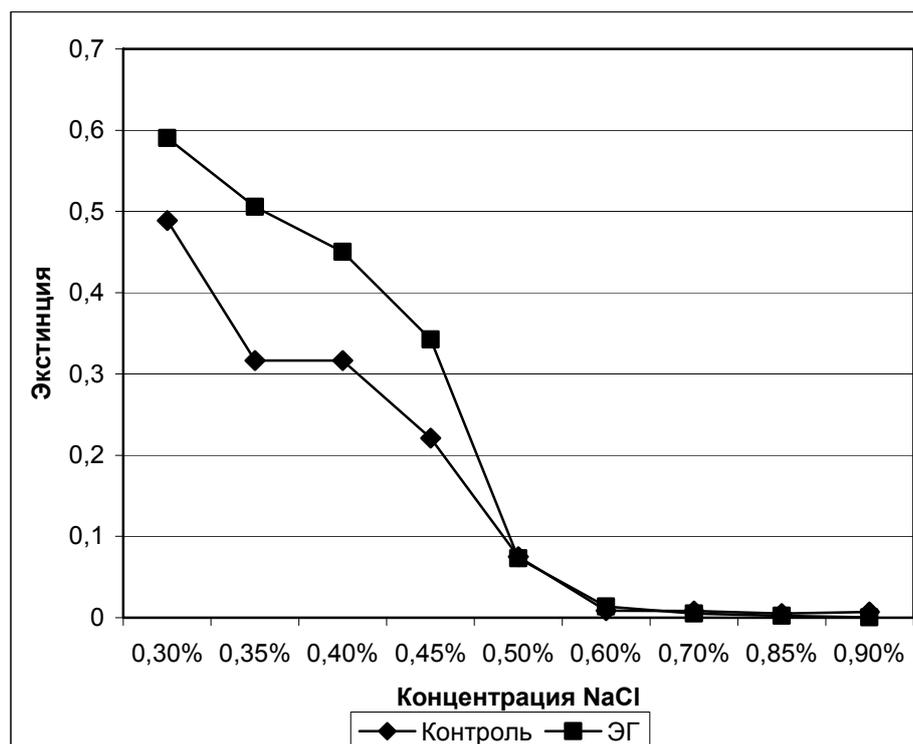


Рисунок 3 — Кинетика гемолиза эритроцитов крысы при интоксикации ЭГ

При сопоставлении полученных данных осмотической резистентности эритроцитов человека и крысы, подверженных действию ЭГ, обращает на себя внимание сходство кривых, отражающих степень гемолиза эритроцитов человека под действием низких концентраций ЭГ (0,2%), и кривой, отражающей изменение осмотической резистентности эритроцитов крыс под влиянием ЭГ, введенного в желудок. Можно предположить, что низкие концентрации ЭГ (*in vitro*) оказывают действие, сопоставимое с действием ЭГ, введенного крысе *in vivo* в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что обработка эритроцитов человека этиленгликолем в концентрациях от

0,2 до 10%, а также введение ЭГ в желудок крысе в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела достоверно увеличивает гемолиз эритроцитов. Действие этиленгликоля в концентрации 0,2% на осмотическую резистентность эритроцитов человека аналогично действию этиленгликоля, введенного крысе внутривенно в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Березной, Р. В. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Р. В. Березной, Я. С. Смусин. — Мн.: Медицина, 1980. — 414 с.
2. Бонитенко, Е. Ю. Сравнительная характеристика острых отравлений этиленгликолем и его эфирами / Е. Ю. Бонитенко // Российский биомедицинский журнал. — 2003. — Т. 4. — С. 486–490.

3. Гуляева, Т. Н. Определение этиленгликоля в крови и моче / Т. Н. Гуляева, К. В. Якимова // Судмедэкспертиза. — 1991. — № 2. — С. 37–39.
4. Жукова, А. А. Влияние этиленгликоля на осмотическую резистентность эритроцитов / А. А. Жукова, О. В. Кириченко, Ю. А. Овсюк // Актуальные вопросы теоретической и прикладной медицины: сб. науч. ст. / Гом. гос. мед. ун-т; Вып. 7. — Т. 1. — Гомель, 2006. — С. 108–110.
5. Жукова, А. А. Влияние низких концентраций этиленгликоля на гемолиз эритроцитов в гипотонических растворах / А. А. Жукова // XI съезд Белорусского общества физиологов: тез. докладов. Минск, 21–22 сент. 2006 г. / Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси. — Мн., 2006. — С. 43–44.
6. Отравления алкоголем и его суррогатами / Г. А. Ливанов [и др.] // «Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии»: Тез. докл. Первой всеросс. конф. токсикологов. — СПб., 1995. — Вып. 2. — С. 56–57.
7. Лужников, Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М.: Медицина, 1994. — 254 с.
8. Маркова, И. В. Клиническая токсикология детей и подростков / И. В. Маркова, В. В. Афанасьев, Э. К. Цыбулькин; под ред. И. В. Маркова. — СПб., 1999. — С. 92–97.
9. Овсюк, Ю. А. Методы определения этиленгликоля в биологическом материале / Ю. А. Овсюк, Т. Н. Сацура // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 1 (7). — С. 148–152.
10. Сахаров, Г. Ю. Острые отравления этиленгликолем / Г. Ю. Сахаров // Судмедэкспертиза. — 1983. — № 2. — С. 48–52.
11. Фартушный, А. Ф. Определение этиленгликоля в биологическом материале / А. Ф. Фартушный // Судмедэкспертиза. — 1983. — Т. 26, № 3. — С. 37–39.

Поступила 14.05.2007

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 616-006+614.876(476)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ЛЕГКОГО СРЕДИ МУЖЧИН-ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

О. Ф. Семененко, О. А. Голубев

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека
Гомельский государственный медицинский университет

В оригинальном исследовании предложен современный взгляд на проблемы заболеваемости и смертности ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции, проживающих в трех регионах Беларуси. Используются данные статистического и патоморфологического исследований.

Ключевые слова: Чернобыльская атомная станция, ликвидаторы, статистические и патоморфологические исследования.

DESEASE AND DEATH RATE FROM THE CANCER OF LANG AMONG MEN-LIQUIDATORS OF FAILURE ON THE CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION, LIVING IN SEPARATE REGIONS OF REPUBLIC BYELORUSSIA

O. F. Semenenko, O. A. Golubev

Republican scientific-practical center Radiating medicine and ecology of the person
Gomel State Medical University

In original research the modern sight at problems of disease and death rate of liquidators of failure at the Chernobyl atomic power station, living in three regions of Byelorussia is offered. The data statistical and pathomorphological researches are used.

Key words: Chernobyl atomic power station, liquidators, statistical and pathomorphological researches.

Введение

В структуре смертности мужчин наибольший по частоте удельный вес занимает рак легкого (28,7%). В Беларуси заболеваемость раком легкого (РЛ) составляет 22,9% у мужчин, занимая 1 место среди всей онкологической патологии, соотношение мужчин и женщин составляет 6:1, средний возраст заболевших — 62 года [2–4]. После облучения в зоне Чернобыльской АЭС у участников ликвидации последствий аварии РЛ занимает первое ранговое место, составляя 35% всех онкологических заболеваний. Средняя доза облучения составила у них 0,128 Гр. Поступление радиоактивных веществ было наибольшим в летние месяцы в связи с более интенсивным пылеобразованием и отказами ликвидаторов использовать респираторы из-за жары. После начала воздействия инкорпорированных радионуклидов рак легкого выявлялся, как правило, через 12–15 лет после участия в работах. Статистически достоверный рост заболеваемости раком легкого практически во всех индустриально развитых и развивающихся странах мира в последние два десятилетия выдвигает эту проблему на одно из первых мест в лечении наиболее тяжелых заболеваний бронхолегочной системы [1].

Цель исследования: определить статистические и морфологические показатели, значимые в индивидуальном прогнозировании РЛ у мужчин-ликвидаторов, участвовавших в ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях.

Материалы и методы

Исходным материалом для данного исследования служили данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, данные Белорусского Канцер-регистра о заболеваемости РЛ и смертности от данной патологии среди мужчин-ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях.

Для проведения исследования заболеваемости злокачественными новообразованиями легких среди мужчин, принимавших участие в работах по ликвидации катастрофы на Чернобыльской АЭС и ее последствий, на основе базы данных Госрегистра бы-

ли созданы отдельные проблемно-ориентированные базы данных LIKVID_C34_1505, LIKVID_C34_1533, LIKVID_C34_1538, включающие информацию на 44, 56 и 96 случаев, зарегистрированных в Госрегистре с 1986 года и имеющих диагноз «Злокачественные новообразования бронхов или легкого» среди мужчин. В базу данных не включались лица с неподтвержденным статусом. База данных формировалась в среде Microsoft Access.

Для более детального изучения оценки заболеваний злокачественными новообразованиями легких на основе базы данных Канцер-регистра были созданы дополнительные базы данных LIKVID_ONC_1505, включающие информацию на 9148 случаев рака легкого среди мужского населения, проживающего в Брестской области, LIKVID_ONC_1533, включающие информацию на 13348 случаев рака легкого среди мужского населения, проживающего в Минской области, и LIKVID_ONC_1538, включающие информацию на 9275 случаев рака легкого среди мужского населения, проживающего в Могилевской области.

Для более подробного изучения проводилось объединение аналогичных созданных баз данных по ключевым полям FAMIO — Ф.И.О., SEX — пол, TERCOD — регион проживания (код ТЕРСОН); DAT_BIRTH — дата рождения. Дата установления диагноза и код диагноза по МКБ-Х для изучения диагноза и течения болезни были взяты из Канцер-регистра. Данные базы данных основаны на применении гистологических, рентгенологических и эндоскопических методов диагностики РЛ.

На основании вышеназванной базы данных формировались формы по среднегодовой численности ликвидаторов за период 1986–2005 гг. с учетом возраста.

Количество человеко-лет наблюдения за период 1989–2005 гг. и в возрастном интервале от 30 до 79 лет мужчин-ликвидаторов, проживавших в Брестской области, составило 70170,0 человек, в Минской области — 84434,5 и в Могилевской области — 89093,5. Первые случаи заболеваемости раком легкого среди мужчин-ликвидаторов были зарегистрированы в 1989 году в Могилевской, в 1990 году — в Минской и в 1992 году в Брестской области (таблицы 1–3).

Таблица 1 — Заболеваемость раком легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживавших в Брестской области, за период 1986–2005 гг. (абсолютные случаи)

Год, в котором установлен диагноз рака легкого	Возрастные группы*										Всего
	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	
1992	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	2
1993	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
1994	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
1995	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	2
1996	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
1997	—	—	—	1	1	2	1	—	—	—	5
1998	—	—	—	4	—	—	1	—	—	—	5
1999	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	2
2000	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2
2001	—	—	—	1	—	—	1	—	1	—	3
2002	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
2003	—	—	—	3	1	1	2	1	2	—	10
2004	—	—	2	—	1	1	—	—	—	1	5
2005	—	1	—	1	1	1	—	—	—	—	4
1992–2005	1	2	2	12	8	7	7	1	3	1	44

Примечание: * — Возрастные группы на момент заболевания.

Таблица 2 — Заболеваемость раком легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживавших в Минской области, за период 1986–2005 гг. (абсолютные случаи)

Год, в котором установлен диагноз рака легкого	Возрастные группы*									Всего
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	
1990	1	—	1	—	—	—	—	—	—	2
1991	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
1992	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
1993	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
1994	—	—	1	—	—	1	1	1	—	4
1995	—	—	—	1	2	—	—	—	—	3
1996	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
1997	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
1998	—	1	2	1	—	2	—	1	—	7
1999	—	—	1	2	—	—	—	—	—	3
2000	—	1	2	1	—	2	—	2	—	8
2001	—	1	1	1	1	1	1	—	—	6
2002	—	—	—	1	—	1	1	1	—	4
2003	—	—	2	1	—	—	—	—	—	3
2004	—	—	1	1	3	1	2	—	—	8
2005	—	—	—	3	—	2	—	—	—	5
1990–2005	1	3	13	13	6	10	5	5	—	56

Примечание: * — Возрастные группы на момент заболевания

Таблица 3 — Заболеваемость раком легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживавших в Могилевской области, за период 1986–2005 гг. (абсолютные случаи)

Год, в котором установлен диагноз рака легкого	Возрастные группы*									Всего
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	
1989						1				1
1990	1									1
1991			1							1
1992			1							1
1993				3		1				4
1994			1	1	5					7
1995			1	1	1	1				4
1996	1		1	1	1	1	3			8
1997	1		2	1	1	1				6
1998				1		3				4
1999		1		1	2	4				8
2000				1		3	2			6
2001			2	2	2	2	2	1	1	12
2002				2	3	1	1		1	8
2003			1	3	2	3	4	1	1	15
2004			1	2	1		1			5
2005				1	2	2				5
1989–2005	3	1	11	20	20	23	13	2	3	96

Примечание: * — Возрастные группы на момент заболевания

Грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности злокачественных новообразований бронхов или легкого по отдельным областям рассчитаны на 100 тыс. (заболеваемость) и на 1 тыс. (смертность) населения соответствующей группы по формуле:

$$P = \frac{R}{N} \times 100000$$

$$P = \frac{R}{N} \times 1000$$

где R — количество вновь выявленных случаев злокачественных новообразований бронхов или легкого в отчетном году (количество умерших от злокачественных новообразований бронхов или легкого),

N — среднегодовая численность соответствующей группы (Беларуси, области, мужчин и пр).

Расчет среднегодовой численности проводился по формуле:

$$M = (n+k) / 2 \quad (1)$$

где n — число состоящих на учете на начало года в данной возрастной группе;

k — число состоящих на учете на конец года в этой же возрастной группе.

Среднегодовая численность рассчитывалась с точностью до целых. Алгоритм формирования расчета числа состоящих на учете на начало года включал следующие условия:

- дата регистрации меньше или равна началу года;
- дата выбытия больше или равна началу года, либо ее нет;
- возраст определялся на начало года и в возрастную группу выбирались лица с числом полных лет.

Число состоящих на учете ликвидаторов на конец года рассчитывался исходя из условий:

- дата регистрации меньше либо принадлежит отчетному году;
- дата выбытия больше отчетного года либо ее нет;
- возраст определялся на конец года и в возрастную группу выбирались лица с числом полных лет.

Повозрастные показатели заболеваемости и смертности от злокачественных ново-

образований бронхов или легкого рассчитаны для возрастных групп по пятилетним интервалам (20–24, 25–29, ..., 75–79, 80–84, 85 и старше) на 100 тыс. (заболеваемость) и на 1 тыс. (смертность) населения соответствующей возрастной группы по формуле:

$$p_i = \frac{r_i}{n_i} \times 100000 \text{ или } p_i = \frac{r_i}{n_i} \times 1000$$

где p_i — повозрастной показатель заболеваемости (смертности) в i -ой возрастной группе;

r_i — количество вновь выявленных случаев злокачественных новообразований бронхов или легкого (количество умерших от злокачественных новообразований бронхов или легкого) в i -ой возрастной группе;

n_i — численность в i -ой возрастной группы соответствующего населения (Беларуси, области, мужчин и пр).

Для сравнения заболеваемости и смертности в различных регионах, а также для корректного отображения их динамики во времени с учетом разницы (изменения во времени) возрастной структуры населения в данной статье приведены стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100 тыс. (заболеваемость) и на 1 тыс. (смертность) населения.

Стандартизация показателей заболеваемости и смертности проводилась методом усеченного стандарта (TASR, truncated age-standardized rate) для взрослых в возрасте старше 20 лет. Показатели стандартизовались так называемым «прямым методом» с использованием мирового стандарта населения «WORLD» по формуле:

$$ASR = \frac{\sum_1^N p_i w_i}{\sum_1^N w_i}$$

где ASR — стандартизованный показатель заболеваемости (смертности);

p_i — повозрастной показатель заболеваемости (смертности) в i -ой возрастной группе;

w_i — численность i -ой возрастной группы мирового стандарта населения «WORLD»;

N — количество возрастных групп.

Статистическая значимость различий показателей заболеваемости оценивалась по критерию Стьюдента. Различия счита-

лись статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Между собой сравнивались только статистически значимые показатели.

Количественное описание динамики осуществлено на основе регрессионного анализа. Аппроксимирующей функцией было уравнение прямой линии $y = a_0 + a_1 t$. Точность аппроксимации определялась величиной коэффициента детерминации (R^2). При анализе тренда (устойчивой тенденции) первоначально определялось наличие связи между временем и изучаемыми показателями, для чего рассчитывался парный коэффициент корреляции. В зависимости от величины коэффициента оценивалась устойчивость ряда:

от 0,7 до 1 — ряд с выраженной устойчивой тенденцией;

от 0,4 до 0,69 — ряд с неустойчивой тенденцией;

от 0 до 0,39 — ряд с отсутствием тенденции или неясной тенденцией.

При наличии выраженной тенденции рассчитывались коэффициенты линейной регрессии с ошибкой за изучаемые периоды времени и достоверность их различий.

Статистический анализ и обработка материалов осуществлена с использованием пакетов прикладных компьютерных программ, Access, Excel и Statistica в среде Windows.

Результаты и обсуждение

Первый случай заболевания злокачественными новообразованиями бронхов или легкого регистрировался среди мужчин-ликвидаторов, проживавших в Могилевской области, и был выявлен в 1989 году, т. е. через 3 года после катастрофы на ЧАЭС. Возраст большинства больных на момент установления диагноза находился в интервале от 45 до 69 лет, по Брестской области их было 79,5%, по Минской — 83,9% и по Могилевской — 90,6% (рисунок 1).

Наибольшее количество пациенто-ликвидаторов наблюдалось среди проживающих в Брестской области в возрастном интервале 45–49 лет, таковых было 27%, в Минской области — 45–49 и 50–54 года, 23,2% и в Могилевской области, соответственно, 60–64 года и 24%.

В возрастной группе до 40 лет по Брестской и Могилевской областям заболело по 3 человека, а в Минской области — 1. Абсолютные данные о локализации РЛ представлены в таблице 4 и на рисунке 2.

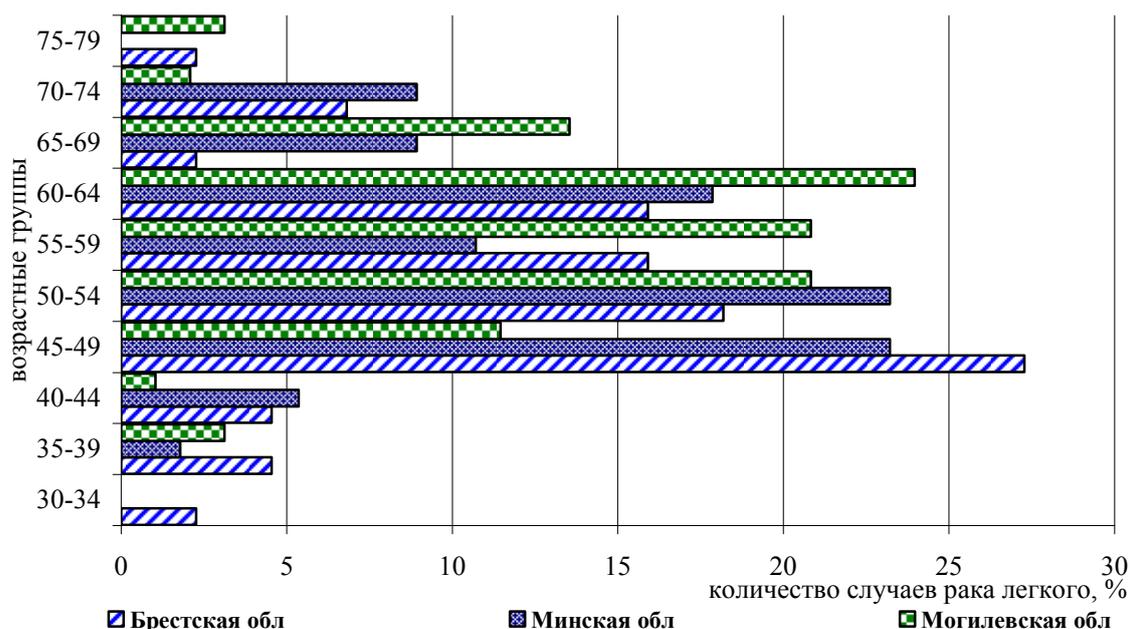


Рисунок 1 — Повозрастное распределение случаев заболевания среди мужчин-ликвидаторов раком легкого за послеаварийный период

Таблица 4 — Локализация опухолевых узлов рака легкого у мужчин-ликвидаторов, проживавших в различных регионах Республики Беларусь, за период 1986–2005 гг. (абсолютные показатели)

Локализация рака легкого	С34.0*	С34.1*	С34.2*	С34.3*	С34.8*	С34.9*	Итого
Брестская область	7	24	2	6	3	2	44
Минская область	3	30	2	12	5	4	56
Могилевская область	5	46	8	16	9	12	96

Примечание: * С 34.0 — центральный РЛ; С 34.1 — РЛ верхней доли; С 34.2 — РЛ средней доли; С 34.3 — РЛ нижней доли; С 34,8 — РЛ, выходящий за пределы одной или более вышеуказанных локализаций; С 34.9 — РЛ неуточненной локализации

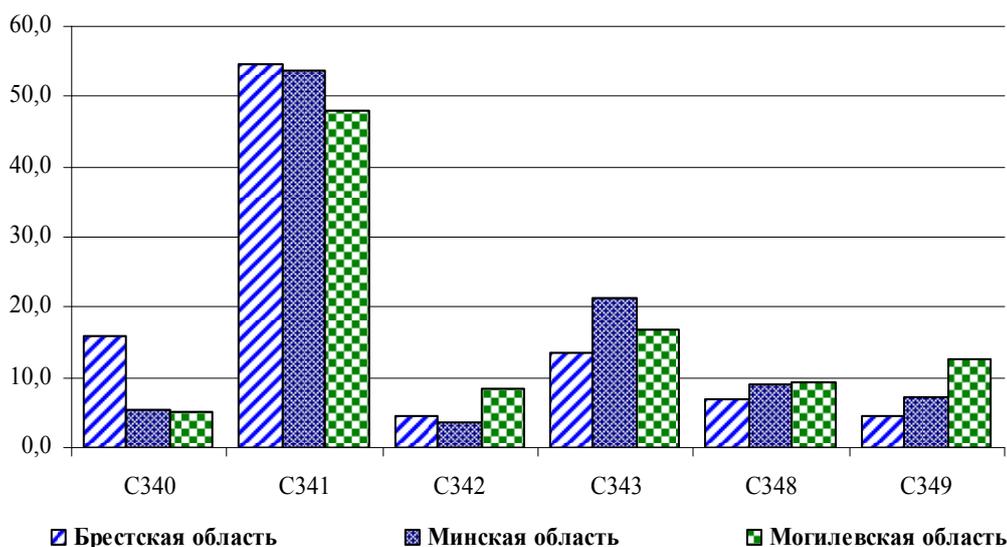


Рисунок 2 — Распределение случаев заболевания рака легкого у мужчин-ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях в поставарийный период

Как видно из представленных выше данных, диагноз «Злокачественные новообразования верхней доли, бронхов или легкого» был выставлен больным от 47,9% случаев в Могилевской области до 54,5% в Брестской области.

За изучаемый период наименьшее количество пациентов, имевших в анамнезе диагноз «Злокачественное новообразование средней доли, бронхов и легкого», проживали в Минской и Брестской областях, а «Злокачественное новообразование главных бронхов» — в Могилевской области.

Был отмечен рост рака легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживающих в Брестской области, за период 1989–2005 гг. и

среди ликвидаторов в возрасте 60–64 года, проживающих в Минской области ($b = 11,67 \pm 4,86, p < 0,05$).

При рассмотрении динамики интенсивных показателей заболеваемости раком легкого за три периода (1991–1995 гг., 1996–2000 гг. и 2001–2005 гг.), представленных на рисунке 3, отмечается рост заболеваемости среди ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях (рисунок 3).

За период 1989–2005 гг. среди мужчин-ликвидаторов, проживающих в изучаемых областях, статистически значимых изменений в стандартизованных показателях заболеваемости изучаемой патологии не выявлено (рисунок 4).

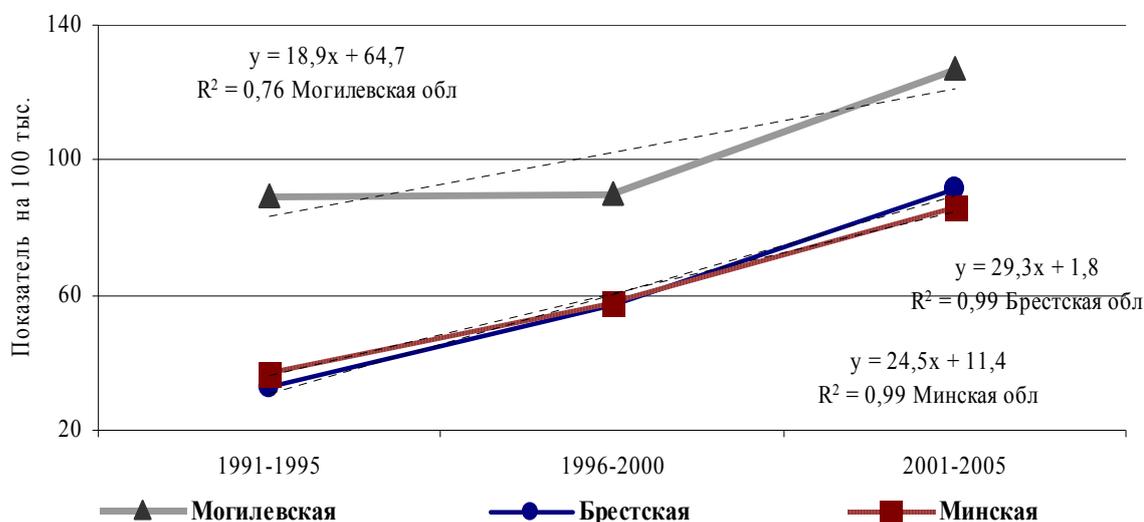


Рисунок 3 — Динамика интенсивных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями бронхов или легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях, за период 1991–1995 гг., 1996–2000 гг. и 2005 г.

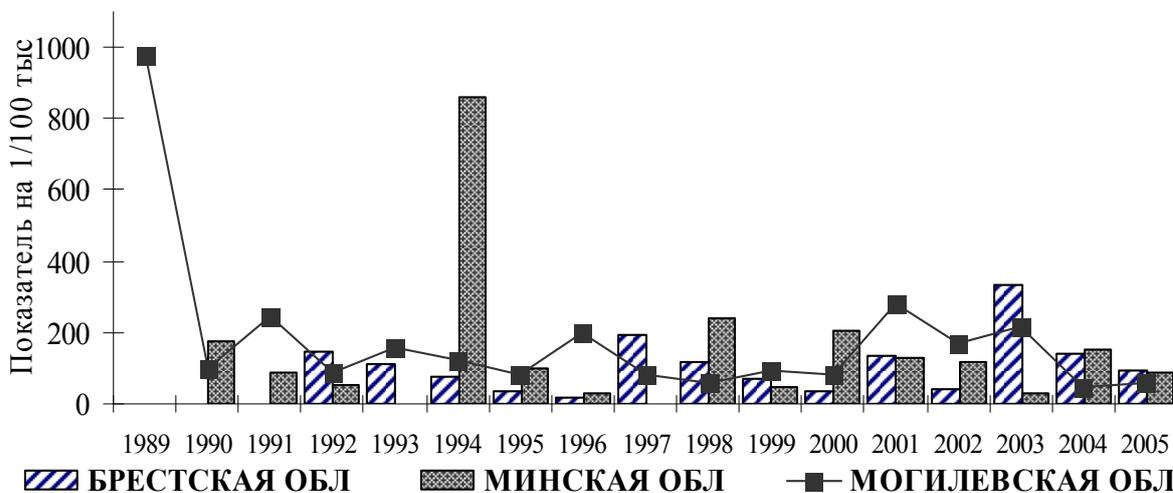


Рисунок 4 — Динамика стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями бронхов или легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях, за период 1989–2005 гг.

Достоверные различия в уровнях заболеваемости раком легкого среди сравниваемых групп ликвидаторов в целом отсутствовали. Однако мужчины-ликвидаторы, проживающие в Брестской области, достоверно чаще болели центральным РЛ (Код МКБ-10 С34.0), чем ликвидаторы, проживающие в Минской области ($16,8 \pm 6,7$, и $16,8 \pm 6,7$ соответственно, $p < 0,05$).

К сожалению, на 01.01.2006 г. из 192 заболевших ликвидаторов осталось в живых 31, из них 7 проживают в Брестской области (6 заболело за период 2001–2005 гг., 1 — в 1999 г.), 13 — в Минской (9 — за период 2002–2005 гг., 3 — в 1998, 1999 гг., 1 —

в 1994 г.) и 11 в Могилевской (8 — за период с 2003 по 2005 гг., 2 — в 1998 и 1999 гг. и 1 — в 1989 г.) областях.

В работоспособном возрасте (от 40 до 64 лет) скончалось 71,4% от общего числа больных раком легкого ликвидаторов, проживающих в Могилевской области, 77,1% — в Брестской и 81% — в Минской областях.

Средний возраст больных на момент смерти составил от 55,9 лет (в Брестской области) до 58,5 лет (в Могилевской), что в среднем на год превышает средний возраст установления диагноза по данной патологии (рисунки 5, 6).

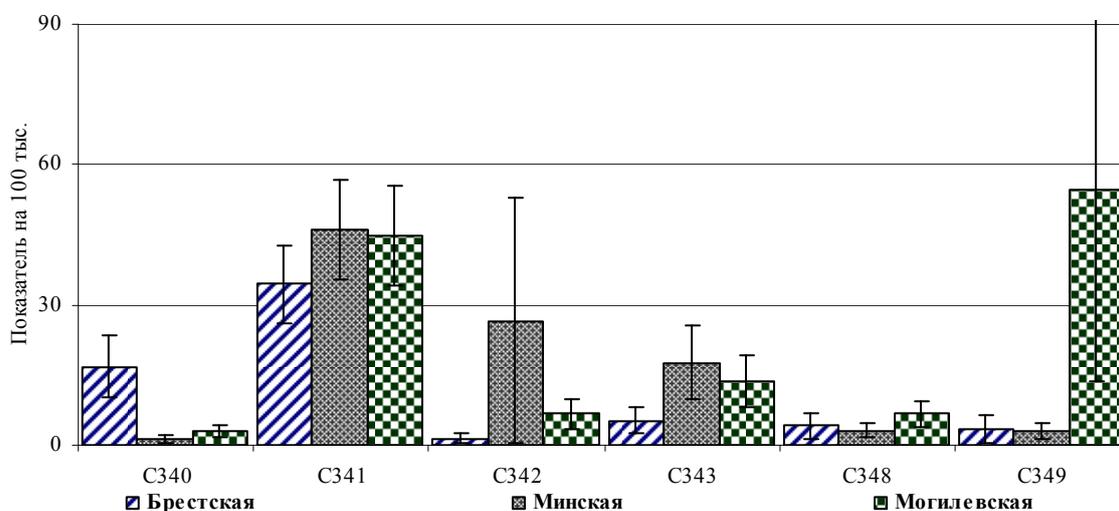


Рисунок 5 — Заболеваемость отдельными локализациями рака легкого у ликвидаторов, проживающих в Брестской, Минской и Могилевской областях, за период 1989–2005 гг.

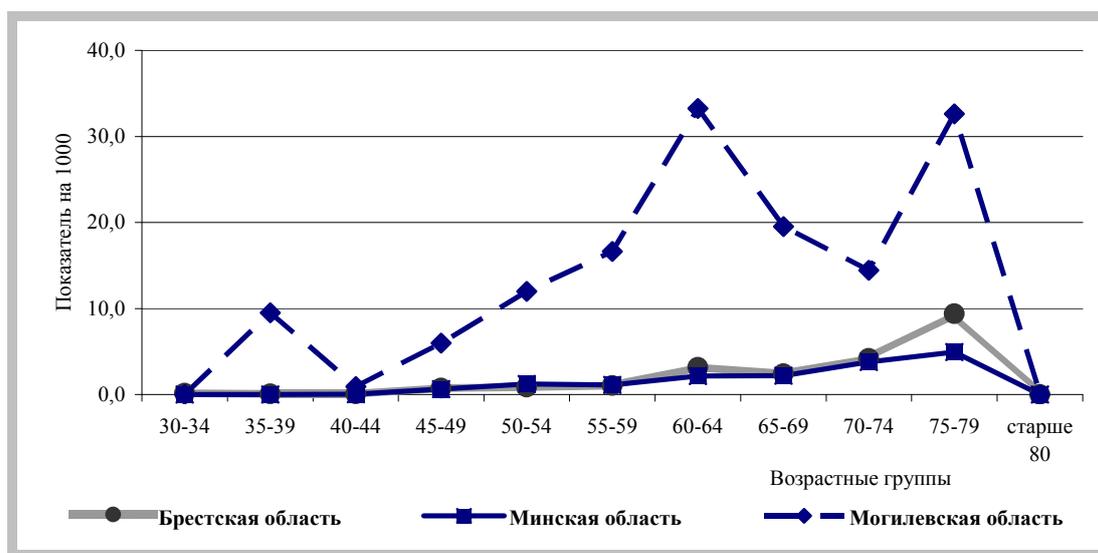


Рисунок 6 — Повозрастные показатели смертности от злокачественных новообразований бронхов или легкого среди мужчин-ликвидаторов, проживавших в Брестской, Минской и Могилевской областях, за период 1989–2005 гг.

В целом течение рака легкого у ликвидаторов отличалось выраженной прогрессией.

На I–II стадиях диагностирован рак легкого у 28,6% пациентов, проживающих в Брестской области, у 29,2% — в Могилевской и у 41,8% — в Минской областях. По Минской и Могилевской областям не диагностирована стадия заболевания в 7,3 и 11,5% соответственно.

До года после постановки диагноза скончались среди ликвидаторов, проживающих в Брестской области 60,0%, Минской — 61,6% и Могилевской — 72,2% больных, в том числе в течение месяца 5,7, 0 и 3,6% соответственно. Более четырех лет прожило 5,7, 12,8 и 2,4% соответственно.

Продолжительность жизни больных взаимосвязана, в том числе и с локализацией опухоли: до года и в первые 1–2 года после установления диагноза «Злокачественные новообразования бронхов или легкого» умирали больные с локализацией новообразования в верхних долях легких.

Заключение

Сопоставление статистических и клинико-морфологических данных о поле, возрасте, локализации, стадии, метастазировании опухоли могут быть использованы в качестве своеобразных критериев для составления системы прогноза (в том числе индивидуального) РЛ у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. К неблагоприятным факторам прогноза РЛ мож-

но отнести: молодой и средний возраст (от 40 до 45 лет) на момент облучения; значительно более частое (более чем 10%) поражение верхних долей легких, что можно связать с агрессивным действием радиоактивной пыли на наиболее хорошо аэрируемые участки легочной ткани; временной интервал развития РЛ более 6 лет после облучения, то есть чем позже после облучения возникает опухоль, тем быстрее прогрессирует и приводит к летальному исходу; пожилой возраст на момент заболевания прямо связан с высокой агрессивностью и быстрой прогрессией РЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Зубовский, Г. А.* Рак легкого у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС / Г. А. Зубовский, С. А. Хрисанфов // *Вопр. онкологии.* — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 359–362.
2. *Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого.* — Мн.: Беларусь, 2003. — С. 60.
3. *Мерабишвили, В. М.* Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В. М. Мерабишвили, О. Т. Дятченко // *Практическая онкология.* — 2000. — № 3. — С. 3–7.
4. *Залуцкий, И. В.* Состояние онкологической службы в Республике Беларусь: матер. Междунар. межуниверситетского семинара по диагностической и терапевтической радиологии. / И. В. Залуцкий // *(Радиология в медицинской диагностике [современные технологии].* — 2003. — С. 13–21.

Поступила 17.05.2007

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 591.111.1:577.1]:614.876

ВЛИЯНИЕ СТРЕССОРНОГО И РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЙ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС

С. Н. Мельник, А. Д. Наумов, Л. Г. Барри

**Гомельский государственный медицинский университет
Витебская государственная академия ветеринарной медицины**

В работе представлены результаты исследования биохимических показателей сыворотки крови крыс, развивающихся под влиянием стрессорного и радиационного воздействий. Установлено, что на 10 сутки после действия острого ионизирующего излучения на фоне острого стрессорного воздействия отмечаются изменения в динамике некоторых биохимических показателей крови, выражающиеся в снижении концентрации глюкозы, повышении активности АсАТ, АлАТ и увеличении концентрации неорганического фосфора.

Ключевые слова: стресс, ионизирующая радиация, биохимические показатели сыворотки крови.

THE INFLUENCE OF STRESS AND RADIATION FACTORS ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS' BLOOD SERUM

S. N. Melnik, A. D. Naumov, L. G. Barri

Gomel State Medical University
Vitebsk State Academy of veterinary Medicine

The present paper represents the results of study of some biochemical parameters of rats' blood serum exposed to stress and radiation factors. It has been detected that 10 days of acute ionizing exposure along with acute stress exposure result in changes of the dynamics of some biochemical parameters of blood expressed in decreased glucose concentration, increased AsAT and AlAT activity and increased inorganic phosphorus concentration.

Key words: stress, ionizing radiation, biochemical parameters of blood serum.

Введение

Современные условия жизни населения Беларуси характеризуются высоким уровнем технических и социальных неблагоприятных влияний на состояние организма человека. Главным и определяющим фактором техногенного влияния на здоровье человека в настоящее время является радиационный компонент. Исследования, проводимые в Беларуси, России и Украине, свидетельствуют о росте заболеваемости у населения, проживающего в зонах радиационного загрязнения. В ряде исследований сообщается об ухудшении здоровья и росте числа заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, эндокринной и костно-мышечной систем на загрязненных территориях по сравнению с теми же показателями у населения «чистых» районов [1, 2]. Полученные в последние годы данные о биологическом эффекте малых доз, модифицирующем действии ионизирующего излучения, множественной химической чувствительности приносят значительную неопределенность в оценку и прогнозирование отдаленных эффектов в условиях комплексного воздействия на организм факторов различной природы [3, 4]. Одним из наиболее важных нерadiационных факторов, который может сопровождать действие ионизирующего излучения на организм и оказывать неблагоприятное воздействие, является эмоциональный стресс, который может выступать как фактор этиологии и патогенеза при самых различных формах патологии, а также потенцировать уже имеющиеся заболевания [5–9]. Проблема сочетанного действия на организм ионизирующей радиации и эмоционально-

го стресса приобрела особую актуальность в связи с ликвидацией последствий аварии на ЧАЭС, когда население на загрязненных радионуклидами территориях подверглось воздействию не только ионизирующего излучения в низких и малых дозах, но и длительного эмоционального стресса. Остается неясным, каким образом различные соматические компоненты эмоционального стресса могут изменяться на фоне действия радиации в низких и малых дозах. Система крови является чувствительным индикатором действия на организм как ионизирующей радиации, так и эмоционального стресса и показателем адаптационных изменений организма [10–12]. Однако влияние стресса и ионизирующего излучения остается недостаточно изученным.

Цель исследования: изучить особенности некоторых биохимических показателей сыворотки крови крыс при действии острого ионизирующего излучения на фоне острого стрессорного воздействия.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены в институте Радиобиологии НАН РБ на беспородных крысах-самках 6–7 месячного возраста, массой 170–230 г с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных (стандартный уход и содержание в виварии, адаптирование к условиям эксперимента, соблюдение асептики и антисептики при операциях) [13]. Животных облучали (однократно и равномерно) на установке ИГУР γ -квантами ^{137}Cs в дозе 1 Гр при мощности дозы 0,9 Гр/мин. Ионизирующее излучение в этой дозе не вызывает у крыс развития клинических признаков лучевой болезни. На 4 сутки после

облучения крыс подвергали воздействию стресса путем жесткой фиксации в положении на спине в течение 6 часов. Необлученных крыс стрессировали одновременно с облученными. Контролем служили животные соответствующего возраста. Таким образом, в эксперименте использовали 4 группы животных: 1) контрольные (интактные) крысы; 2) облученные животные; 3) животные, подвергшиеся стрессу; 4) облученные и подвергшиеся стрессу крысы.

Исследование гематологических показателей проводили на 10 сутки после облучения. В периферической крови крыс фотоэлектроколориметрическим способом определяли: уровень глюкозы (как одного из основных показателей развития стресс — реакции); активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) (эти два фермента исследуют с целью дифференциальной диагностики патологии печени (АлАТ) и миокарда (АсАТ)); активность креатинфосфокиназы (КФК) (как показатель энергетического обмена мышечной, сердечной, нервной и других тканей); уровень неорганического фосфора (как

один из показателей энергетического обмена, т. к. он является одним из основных компонентов таких соединений, как АТФ и АДФ) [14]. Также определяли отношение показателей активности КФК/АсАТ, которое имеет значимость при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда и поражения скелетных мышц.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel`2000» и «Statistica`6.0».

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что уровень глюкозы (рисунок 1) в сыворотке крови животных, подвергшихся воздействию стресса, достоверно снижался на 4,1 ммоль/л по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Наблюдалась также тенденция к снижению на 10 сутки данного показателя и у крыс, подвергшихся облучению. Сочетанное действие ионизирующей радиации и стресса привело еще к большему снижению ($p < 0,01$) уровня глюкозы в сыворотке крови крыс (на 4,6 ммоль/л по сравнению с контролем).

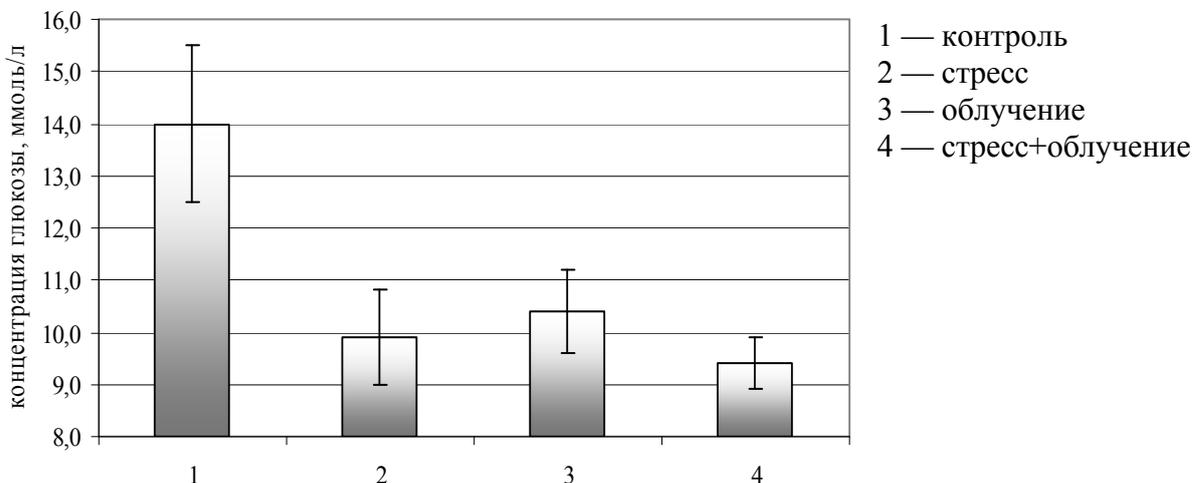


Рисунок 1 — Изменение уровня глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови животных при действии стрессорного и радиационного воздействий

Снижение концентрации глюкозы в крови на 10 сутки после воздействия стрессующих факторов может быть связано с тем, что вслед за «катаболической фазой» стресс-реакции, когда уровень глюкозы повышается, следует значительно более длительная «анаболическая фаза». В процессе разворачивания этой фазы ак-

тивируется секреция «приторможенных» в начале стресс-реакции соматотропного гормона, инсулина, тироксина, которые потенцируют синтез белков и активируют рост клеточных структур, на которые приходилась наибольшая нагрузка при стрессорной мобилизации функции клеток [15].

Противоположная динамика отмечалась при исследовании активности АсАТ (рисунок 2). Так, активность АсАТ в сыворотке крови крыс достоверно повышается во всех опытных группах. Максимальный ее показатель наблюдался у облученных животных, превысив таковой в контрольной группе в 1,3 раза ($p < 0,01$). Умеренное повышение

активности АсАТ на 10 сутки после действия стрессорного и радиационного факторов, возможно, связано с имевшими место тахикардией, гипертонией, нарушениями функций миокарда и свидетельствует о предельной активации деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванной действием данных факторов [14].

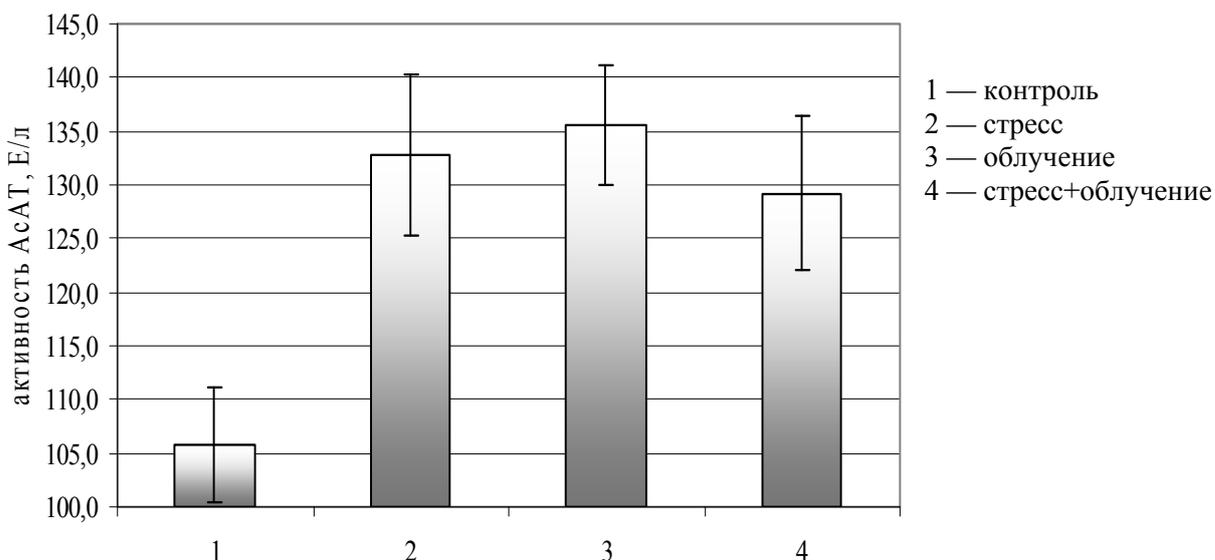


Рисунок 2 — Изменение активности АсАТ (Е/л) в сыворотке крови животных при действии стрессорного и радиационного воздействий

В динамике активности КФК в сыворотке крови во всех трех опытных группах (облучение, стресс, стресс + облучение) достоверных различий не выявлено. Однако при сравнении отношений показателей активности КФК/АсАТ установлено, что в контрольной группе животных отношение КФК/АсАТ равно $11,0 \pm 3,8$, тогда как в группе крыс, подвергшихся стрессу, данное соотношение составило $8,1 \pm 1,4$, в группе крыс, подвергшихся облучению — $5,8 \pm 2,4$, в группе облученных и подвергшихся стрессу крыс — $7,8 \pm 2,1$. Снижение отношения показателей активности КФК/АсАТ около 5 (2–9) свидетельствует о патологии кардиомиоцитов.

Изменения активности АлАТ в сыворотке крови у животных в облученных и стрессированных группах не носили достоверный характер (рисунок 3), однако совместное действие стрессорного и радиационного факторов приводит к достовер-

ному ($p < 0,001$) увеличению активности АлАТ по сравнению с контрольной группой ($с 51,2 \pm 0,5$ до $66,8 \pm 2,3$ Е/л). Сердечная мышца содержит незначительное количество АлАТ по сравнению с АсАТ. Поэтому уровень активности АлАТ в сыворотке при патологиях миокарда (инфарктах) обычно остается в пределах нормы, если только вторично не затрагивается печень [14].

Концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови возрастала у животных опытных групп (рисунок 4). Достоверное ее увеличение по сравнению с контролем ($p < 0,03$) отмечалось в группе крыс, облученных и подвергшихся стрессу ($1,9 \pm 0,2$ и $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л). Повышение содержания неорганического фосфора в сыворотке крови может быть результатом расщепления органических фосфорных соединений (АТФ, креатинфосфата) в результате развития стресс-реакции, вызванной сочетанным действием стрессорного и радиационного факторов [14].

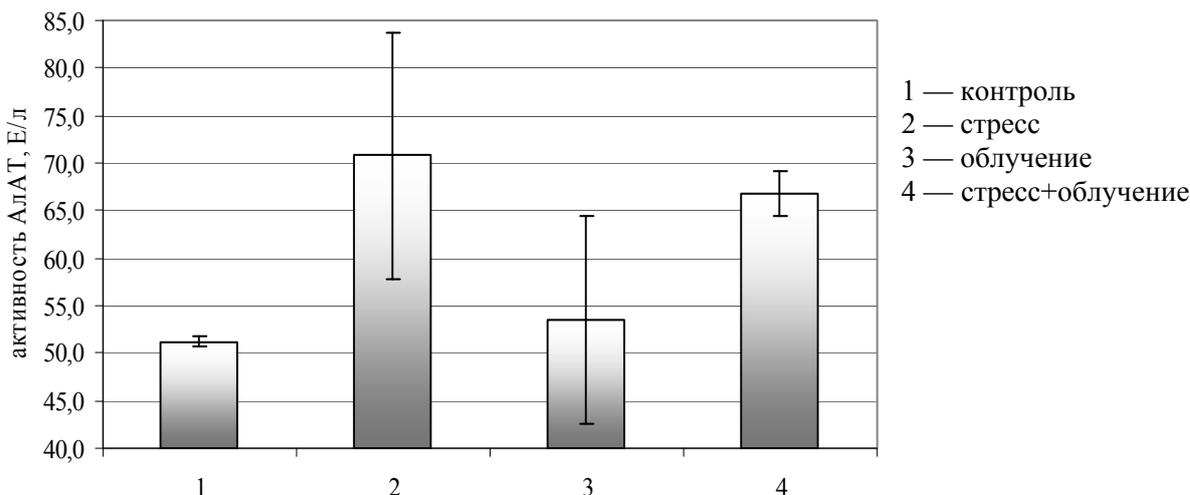


Рисунок 3 — Изменение активности АЛП (Е/л) в сыворотке крови животных при действии стрессорного и радиационного воздействий

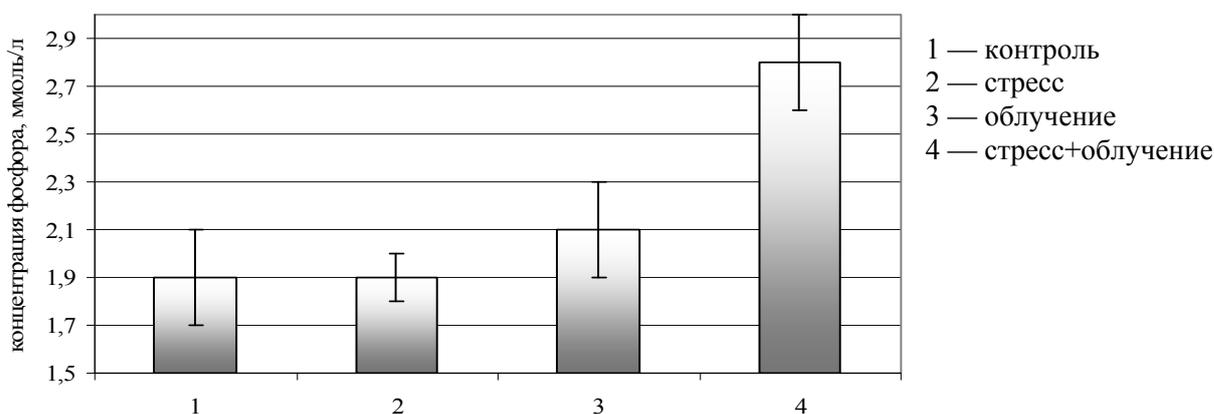


Рисунок 4 — Изменение концентрации фосфора (ммоль/л) в сыворотке крови животных при действии стрессорного и радиационного воздействий

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что на 10 сутки после действия острого ионизирующего излучения на фоне острого стрессорного воздействия отмечаются изменения в динамике некоторых биохимических показателей крови, выражающиеся в снижении концентрации глюкозы, повышении активности АсАТ, АЛП и увеличении концентрации неорганического фосфора, что может быть связано с активацией энергетических и структурных ресурсов организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Концепция экологически обоснованной безопасной коррекции пострадиационной патологии /

Л. В. Николайчук [и др.] // Радиация и антропоэкология: итоговые материалы вып-я Гос. программы ориентир-х фонд-х исслед-й / ГНУ Ин-т радиобиологии НАН Беларуси. — Гомель, 2005. — С. 93–96.

2. Грицук, А. И. ^{137}Cs и проблемы здоровья / А. И. Грицук // Сб. науч. тр. / РНИУП «Институт радиологии». — Гомель, 2007. — Том 4: Радиация и Чернобыль: ближайшие и отдаленные последствия. — С. 98–104.

3. Биологические последствия комплексного воздействия радиозоологических факторов зоны отчуждения ЧАЭС и канцерогена / А. Ф. Маленченко [и др.] // Сб. науч. тр. / РНИУП «Институт радиологии». — Гомель, 2007. — Том 4: Радиация и Чернобыль: ближайшие и отдаленные последствия. — С. 136–141.

4. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайсман. — М.: Высшая школа, 2004. — 550 с.

5. *Меерсон, Ф. З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. — М. : Нурохиа Medical LTD, 1993. — 334 с.
6. *Меерсон, Ф. З.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. — М. : Медицина, 1988. — 256 с.
7. *Судаков, К. В.* Новые акценты классической концепции стресса / К. В. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — № 2. — С. 124–130.
8. *Боброва, Н. А.* Влияние регуляторных пептидов на экспрессию маннозосодержащих мембранных структур лейкоцитов при остром стрессе / Н. А. Боброва, Е. М. Важничая, И. П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 4. — С. 11–13.
9. *Копина, О. С.* Популяционное исследование психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. С. Копина, Е. А. Сулова, Е. В. Заикин // Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 53–56.
10. Нарушения в системе крови при воздействии ионизирующей радиации в низкой дозе в зависимости от длительности эмоционального стресса / Ю. Б. Дешевой [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2002. — Т. 42, № 4. — С. 383–389.
11. *Зиматкина, О. С.* Неспецифическая адаптационная реакция организма и некоторые биологические показатели белых крыс при пролонгированном гамма-облучении / О. С. Зиматкина // Современная медицина и фармация: материалы конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. — Витебск, 2001. — С. 10–11.
12. *Суриков, Б. П.* Постстрессорные состояния и коммуникативные нарушения иммунитета и крови / Б. П. Суриков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 4. — С. 9–11
13. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.]. — Киев: Вища шк., 1983. — 383 с.
14. *Камышников, В.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. Камышников. — Мн. : Беларусь, 2000. — Т. 2.
15. *Пшенникова, М. Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 2. — С. 24–26.

Поступила 14.05.2007

УДК: 616.127:614.875

ВЛИЯНИЕ ИНКОРПОРИРОВАННОГО ^{137}Cs НА СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МИОКАРДА

Н. Г. Мальцева

Гомельский государственный медицинский университет

В работе проведен морфометрический анализ ткани миокарда опытных животных, подвергшихся воздействию инкорпорированных радионуклидов. Данный стрессорный фактор вызывает адаптационную реакцию, проявляющуюся в комплексе биохимических и морфофункциональных изменений. Выявленные структурные нарушения сводятся к снижению мышечной массы сердечной ткани, уменьшению количества кардиомиоцитов на фоне гипертрофии их ядер. Происходит коллагенизация и разрастание соединительнотканной стромы, массовое расширение коронарной капиллярной сети.

Возникшие структурные нарушения могут служить предпосылкой развития патологии.

Ключевые слова: миокард, инкорпорированные радионуклиды, морфометрическая характеристика, стресс, адаптация.

THE INFLUENCE OF INCORPORATED ^{137}Cs ON STRUCTURAL COMPONENTS OF THE MYOCARDIUM

N. G. Maltseva

Gomel State Medical University

In the work the morphometric analysis of a myocardium tissue of the experimental animals, undergone impact of incorporated radionuclides has been carried out. The given stress factor

causes the adaptable reaction demonstrated in a complex biochemical and morphofunctional changes. The revealed structural infringements are the following: decrease in muscular mass of myocardium tissue and cardiomyocytes quantity reduction on a background of a hypertrophy of their nuclei. Reduced to collagenazin and growth of connective tissues strom and mass dilation of a coronary capillary network.

The arisen structural infringements can serve as the precondition of development of a pathology development.

Key words: myocardium, incorporation radionuclide, morph metric characteristic, stress, adaptation.

Введение

В современном обществе с каждым годом увеличивается использование источников ионизирующего излучения в различных сферах деятельности человека, что приводит к глобальному радиоактивному загрязнению биосферы. При инкорпорации радионуклидов в организм происходит их длительное радиационное и токсическое действие.

У населения региона, пострадавшего от аварии на ЧАЭС, отмечается рост заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы [18, 19] В структуре первичной заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС, проживающих в Беларуси, они составляют 42%.

В 2001 году в Республике Беларусь лица с болезнями системы кровообращения составили 21,8% от общего количества людей, признанных инвалидами в трудоспособном возрасте. Смертность от болезней кровообращения составляет 30,7% в структуре смертности трудоспособного населения Беларуси. Приоритетными проблемами кардиологии являются артериальная гипертензия, атеросклероз и их основные осложнения — ИБС, цереброваскулярные болезни, на долю которых приходится 91% всех смертельных исходов от болезней системы кровообращения [10].

На территории Гомельской области, наиболее пострадавшей от аварии на ЧАЭС, распространенность ИБС возросла в 3,5 и более раз по сравнению с доаварийным 1986 г., причем клинические формы течения ИБС у ликвидаторов аварии на ЧАЭС приобретают отягощенные формы. Сохраняются также негативные тенденции в развитии других форм сердечно-сосудистой патологии [1, 6].

По мнению большинства исследователей, основным источником радиационного воздействия на население, проживающее на постчернобыльском пространстве, является

внутреннее облучение, вызванное инкорпорацией радионуклидов [3, 11]. Главным дообразующим элементом является ^{137}Cs .

^{137}Cs поступает в организм человека и животных в основном с пищей. Он полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро проникает в кровь. Будучи хорошо растворимым в воде и имея значительное сходство по основным физико-химическим параметрам с калием, ^{137}Cs быстро распределяется по организму [4]. Его растворимые соли способны относительно легко проникать через биологические мембраны и накапливаться внутри клеток и их органелл.

Одним из органов-мишеней для радиоцезия является миокард. Под воздействием внутреннего ионизирующего облучения в сердечной мышце развиваются выраженные морфо-функциональные и метаболические изменения [4, 5, 11, 20].

Согласно современным представлениям, действие ионизирующего излучения на организм сопровождается интенсификацией свободнорадикальных реакций в тканях [2, 8, 12]. При этом в свободнорадикальные реакции вовлекаются как водная, так и липидная фаза клетки, нарушается гомеостаз, что может привести к ее гибели [16]. Важную роль в процессах радиационного повреждения играют высокорреакционные продукты, образующиеся в процессе радиолиза воды, вступающие в дальнейшие реакции по цепному механизму, причем наиболее реакционноспособным является гидроксильный радикал. Образование даже в малых количествах АФК и продуктов радиолиза воды играет первостепенную роль в инициации радиационных повреждений тканей облученного организма. Эти продукты при взаимодействии с молекулами образуют новые свободные радикалы, перекиси и токсины.

Накопление АФК в ткани миокарда, вызванное инкорпорацией ^{137}Cs , способствует повреждению мембранного комплекса кардиомиоцитов и митохондриальной системы. Возникают нарушения процессов сопряжения тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, что приводит к энергетическому дефициту в клетках, гибели отдельных органелл и угнетению сократительной функции [4, 8, 11, 20]. Неповрежденные клеточные структуры будут испытывать значительную перегрузку. Такие изменения могут послужить толчком для включения регенераторно-пластического механизма и возникновения явлений гипертрофии и гиперплазии. Данная проблема широко исследуется, ей посвящен ряд комплексных работ, проводимых на базе нашего университета [4, 11, 20].

Исследования по данной тематике представляют исключительный научный и практический интерес, так как даже незначительные нарушения функциональной активности и морфологического строения основных структурных составляющих ткани сердца приводят к возникновению и развитию сердечно-сосудистой патологии [7, 9, 14, 17, 20].

Цель работы: проанализировать влияние инкорпорированных радионуклидов на морфометрические характеристики структур миокарда.

Материалы и методы исследования

Объект исследования — беспородные белые крысы-самцы. В ходе эксперимента были сформированы 2 группы по 10 половозрелых особей: контрольная и опытная. Животным подопытной группы в течение 30 суток в рацион кормления были включены радиоактивные корма. Уровень накопления ^{137}Cs в организме составил 3314 Бк/кг. Радиометрический контроль осуществлялся с помощью гамма-спектрометра LP-4000

(Финляндия). Животные контрольной группы содержались на стандартном рационе вивария.

При проведении экспериментов соблюдались требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными.

По истечении 30-дневного срока животных декапитировали, и ткань сердца использовали для проведения морфологических и морфометрических исследований.

Для каждой группы были взяты по 10 образцов миокарда, из которых приготовили парафиновые блоки по стандартной методике. Серийные срезы окрашивались гематоксилин-эозином и галлоцианин-пикрофуксином (модифицированной методикой Ван-Гизона). Морфометрические исследования проводились по микрофотографиям с увеличением в 1000 раз.

Для обработки микрофотографий была использована компьютерная программа для цитофотометрии Photo M 131. Полученные результаты обработаны при помощи пакета программ «Statistica» 6.0.

Определялись следующие параметры:

- 1) количество ядер кардиомиоцитов на единицу площади (за единицу была принята площадь микрофотографии (414720 пкс), отснятой при увеличении в 1000 раз);
- 2) удельная площадь, приходящаяся на кардиомиоциты (в условных единицах);
- 3) оптическая плотность ядер кардиомиоцитов (в условных единицах);
- 4) количество ядер соединительно-тканной стромы;
- 5) удельная площадь, приходящаяся на соединительную ткань (в условных единицах);
- 6) удельная площадь, приходящаяся на ядра кардиомиоцитов (в условных единицах).

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфометрические показатели структурных компонентов миокарда ($M \pm m$)

Параметры	Контроль	Опыт
Количество ядер кардиомиоцитов	$9,3 \pm 0,29$	$7,1 \pm 0,16^*$
Площадь ядер кардиомиоцитов (пкс)	8824 ± 212	$13855 \pm 223^*$
Площадь кардиомиоцитов (пкс)	380812 ± 1341	$374449 \pm 1076^*$
Оптическая плотность ядер кардиомиоцитов	$0,157 \pm 0,004$	$0,086 \pm 0,001^*$
Количество ядер стромы	$24,94 \pm 1,258$	$21,76 \pm 0,4^*$
Площадь ядер стромы (пкс)	9177 ± 335	$12909 \pm 243^*$
Площадь стромы (пкс)	33908 ± 1658	$40270 \pm 795^*$

Примечание: * — различия в группах статистически значимы ($p < 0,05$)

Морфометрический анализ светооптических препаратов выявил, что при накоплении радионуклида ^{137}Cs в сердечной мышечной ткани достоверно происходит снижение количества ядер кардиомиоцитов на 23% (в опытной группе этот показатель равен 7,1, а в контроле — 9,3). При этом средняя площадь, приходящаяся на одно ядро кардиомиоцита, увеличивается более чем в 2 раза (с 950 пкс до 1951 пкс), что свидетельствует о гипертрофии ядер и значительном увеличении их «нагрузки». Это подтверждает снижение оптической плотности этих ядер до 0,086 (в контроле данное значение составляло 0,157 условных единиц). Кроме того, преобладающий в ядрах эухроматин также свидетельствует об увеличении процессов синтеза, необходимых для компенсации пластической недостаточности, возникшей в клетках. При воздействии инкорпорированного ^{137}Cs наблюдается незначительное уменьшение мышечной массы миокарда, но при этом средний размер кардиомиоцитов возрастает на 22,3% в сравнении с контролем (с 41035 до 52739 пкс). Гипертрофия показывает возросшую функциональную нагрузку мышечных клеток, возникшую в результате уменьшения общего числа кардиомиоцитов. Гибель мышечных клеток могла, как предполагается, быть вызвана апоптозом [4, 11, 20].

Различия в реактивном ответе опытной группы выявлены также и при анализе стромальных компонентов миокарда. Удельная площадь соединительнотканной стромы подопытной группы возросла на 16% по сравнению с контролем. Это отмечается на фоне некоторого снижения количества стромальных ядер. Но увеличение объемов этих ядер и количества продуцируемого ими коллагена свидетельствует о возрастании процессов коллагенизации миокарда. В исследуемых образцах большая доля стромы приходилась на капилляры, что свидетельствует о массовом расширении коронарной капиллярной сети. Различные участки миокарда отличаются высокой неоднородностью. На микрофотографиях вместе с тесно расположенными кардиомиоцитами встречаются участки разволокнения с явлениями отека.

Таким образом, у животных, подвергшихся действию инкорпорированного ^{137}Cs ,

выявлены структурные проявления компенсаторно-приспособительных реакций миокарда, которые касаются, в первую очередь, капиллярного русла, стромальных компонентов, а также ядерно-цитоплазматического показателя кардиомиоцитов. Это свидетельствует о значительном влиянии на миокард инкорпорированного ^{137}Cs .

Заключение

Наблюдаемые сдвиги структурных показателей сердечной мышечной ткани при инкорпорации ^{137}Cs являются проявлением компенсаторно-приспособительных реакций миокарда. Полученные данные свидетельствуют о значительной функциональной напряженности клеток, что может создать предпосылки для инициации или усугубления сердечно-сосудистой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атеросклероз и радиация / А. А. Чиркин [и др.]. — Гомель, 1999. — 128 с.
2. Барабой, В. А. Проблема перекисного окисления в радиобиологии / В. А. Барабой, Е. Е. Чеботарев // Радиобиология. — 1986. — Т. 26, № 5. — С. 591–597.
3. Булдаков, Л. А. Радиоактивные вещества и человек / Л. А. Булдаков. — М.: Энергоатомиздат, 1990. — 160 с.
4. Влияние инкорпорированных радионуклидов цезия на ультраструктуру и процессы тканевого дыхания митохондрий кардиомиоцитов / А. И. Грицук и [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. сер. медыка-біял. навук. — 2002. — № 2. — С. 63–70.
5. Воробьева, Е. И. Очерки радиационной кардиологии / Е. И. Воробьева; под ред. Е. И. Воробьева. — М.: Атомиздат, 1978. — 256 с.
6. Динамика состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории / П. Н. Любченко [и др.] // Здравоохранение Рос. Федерации. — 1997. — № 5. — С. 38–42.
7. Желоба, А. А. Активные формы кислорода при сердечно-сосудистой патологии / А. А. Желоба // Артериальная гипертензия. — 2000. — № 2. — С. 59–67.
8. Коломийцева, И. К. Радиационная биохимия мембранных липидов / И. К. Коломийцева. — М.: Наука, 1989. — 181 с.
9. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 7. — С. 48–61.

10. Манак, Н. А. Четверть века белорусской кардиологии: от периода становления к периоду зрелости / Н. А. Манак, В. Г. Русецкая // Здоровоохранение. — 2003. — № 1. — С. 55–59.
11. Митохондриальное окисление и ультраструктура миокарда при инкорпорации радионуклидов цезия / А. И. Грицук и [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2002. — Т. 36. — № 2. — С. 40–44.
12. Москалев, Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений / Ю. И. Москалев. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
13. Мусиенко, П. И. Действие радиоактивных изотопов на живой организм / П. И. Мусиенко. — Киев, 1991. — 100 с.
14. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, с помощью ультразвуковой диагностики / Ю. В. Забурьянова [и др.] // Врачеб. дело. — 1998. — № 8. — С. 30–33.
15. Постнов, Ю. В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) / Ю. В. Постнов // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 10. — С. 4–12.
16. Рассела, Р. С. Радиоактивность и пища человека / Р. С. Рассела; под ред. Р. С. Рассела. — М.: Атомиздат, 1971
17. Рыскунова, С. Т. Радиационная биология плазматических мембран / С. Т. Рыскунова. — М., 1986. — 128 с.
18. Симоненко, В. Б. Апоптоз и патология миокарда / В. Б. Симоненко, В. А. Бойцов, А. А. Глухов // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 8. — С. 12–16.
19. Состояние здоровья населения Беларуси после Чернобыльской катастрофы / И. М. Дробышевская [и др.] // Здоровоохранение. — 1996. — № 5. — С. 3–7.
20. Характеристика митохондрий и ультраструктура миокарда крыс в условиях продолжительной инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs / А. И. Грицук [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2002. — Т. 36, № 4. — С. 50–54
21. Чиж, А. С. Радиационное поражение почек (радиационные нефропатии) / А. С. Чиж // Здоровоохранение Беларуси. — 1992. — № 7. — С. 46–50.
22. Bolli, R. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning / R. Bolli, E. Marban // Physiol. Review. — 1999. — Vol. 79. — P. 609–634.

Поступила 07.05.2007

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 614.777:628.1/3 (476)

ПРОБЛЕМНЫЙ АНАЛИЗ ГИГИЕНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СОСТОЯНИЯ ОЧИСТКИ И ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ СТОЧНЫХ ВОД В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В. И. Ключенович, Т. С. Трешкова

Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Проведен анализ состояния поверхностных водных объектов Республики Беларусь. В связи с развитием туризма актуальным является состояние водных объектов, используемых в рекреационных целях. Основной причиной их неудовлетворительного состояния являются недостаточно очищенные сточные воды. В связи с этим предлагается перспектива применения новых методов очистки и обеззараживания сточных вод Республике Беларусь.

Ключевые слова: водные объекты, рекреационное использование, очистка и обеззараживание сточных вод, очистные сооружения

THE PROBLEM ANALYSIS OF HYGIENIC ASPECTS OF A CONDITION OF WASTEWATER TREATMENT AND DISINFECTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. I. Kluchenovich, T. S. Treshkova

Republic search-practical centre of hygiene, Minsk

The analysis of a condition of superficial water bodies of the Republic of Belarus is done. In connection with development of tourism the condition of the water bodies used in the recrea-

tional purposes is actual. The principal cause of their unsatisfactory condition is insufficiently cleared sewage. In this connection the prospect of application of new methods of clearing and disinfecting of sewage is offered.

Key words: water bodies, recreational use, wastewater treatment and disinfection, clearing constructions.

Введение

Национальной стратегией устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь решение проблемы охраны водоемов и обеспечения их безопасности для здоровья населения отнесено к приоритетным мероприятиям. Особенно это актуализируется в связи с активизацией рекреационного использования водоемов для оздоровительных целей и в связи с развитием туризма.

Перед хозяйственным комплексом Республики Беларусь стоит задача повышения инвестиционной активности, направленной на снижение рисков для здоровья населения, так как прогнозируемый в стране более чем двухкратный рост промышленного и сельскохозяйственного производства создает реальную опасность роста нагрузки на среду обитания. Кроме того, значительный удельный вес городских поселений (70%) и прогнозируемое увеличение удельного веса городских жителей до 80% к 2010 году, стремительный рост сектора индивидуальной жилищной застройки создают реальные перспективы увеличения антропогенного воздействия на территории, в том числе водные объекты, прилегающие к городам.

Цель исследования — провести проблемный анализ гигиенических аспектов состояния очистки и обеззараживания сточных вод в Республике Беларусь.

Результаты исследования

Одна из угроз дальнейшему устойчивому развитию — нарастающие техногенные и социально-индуцируемые нагрузки на человеческий организм, здоровье популяции и отрицательное влияние в целом на уровень общественного здоровья.

Многочисленность химических загрязнителей, не всегда четкие данные о механизме их воздействия, особенно при их комбинации и сочетании различных путей поступления в организм, усложняет количественную и качественную оценку уровня здоровья популяции или отдельных групп,

а также интегральный анализ в системе «окружающая среда — здоровье».

В этой связи перед санитарно-эпидемиологической службой республики стоит задача современного внесения научно-обоснованных рекомендаций и коррекций в формирующуюся технологическую схему социально-гигиенического мониторинга для дальнейшего акцента в деятельности практических структур здравоохранения на мероприятия по предупреждению заболеваний и гигиенической диагностики среды обитания как одного из элементов устойчивого социально-экономического развития территории.

Основной проблемой, касающейся использования и охраны водных объектов, является загрязненность водных источников республики и в связи с этим в ряде случаев — неудовлетворительное качество питьевой воды. Загрязнение водных объектов вызвано, прежде всего, недостаточной эффективностью работы сооружений очистки сточных вод.

Согласно Государственному водному кадастру в поверхностные водные объекты в 2005 году сброшено 1146 млн. м³ сточных вод, в том числе: без очистки и недостаточно очищенных — 10, нормативно очищенных — 846, нормативно чистых (без очистки) — 290. В 2005 году в объем сброса сточных вод в поверхностные водные объекты впервые включен сброс 33,8 млн. м³ ливневых вод, из которых 23,6 млн. м³ являются нормативно чистыми и 10,2 млн. м³ — нормативно очищенными (механическая очистка) [1].

Инструментальным учетом охвачено около 71% сброса сточных вод в природные водные объекты. Выпуски сточных вод имеют 2815 предприятий, в том числе 389 предприятий имеют выпуски сточных вод непосредственно в поверхностный водный объект (461 выпуск). За пределы водного объекта поступают сточные воды от 3337 выпусков.

В 2005 году в природные водные объекты в составе сточных вод было сброшено 13,8 тыс. тонн взвешенных веществ, 9,0 тыс. тонн органических веществ, 73,9 тыс. тонн хлоридов, 63,7 тыс. тонн сульфатов, 37,3 тыс. тонн цинка, 8,9 тонн меди, 7,5 тонн никеля и другие загрязняющие вещества.

Основное количество сточных вод, имеющих загрязняющие вещества, формируется в сфере ЖКХ (75,4% суммарного объема сточных вод, содержащих загрязняющие вещества). В их составе содержалось 93,5% всего сбрасываемого в воду азота аммонийного, 98,3% азота нитритного, 90,6% фосфатов, 85% органических веществ, 90% СПАВ, 87% хлоридов и нефтепродуктов, 83% взвешенных веществ и 54% сульфатов.

На очистных сооружениях 135 городов очищено 98% всех сброшенных в водные объекты сточных вод республики.

Современная система канализации предусматривает, как правило, совместную очистку сточных вод промышленных предприятий и жилищно-коммунального хозяйства городов Республики Беларусь на единых очистных сооружениях. Их суммарная мощность составляет 1329 млн. м³/год. В то же время фактический объем нормативно-очищенных и недостаточно очищенных сточных вод не превышает 857 млн. м³.

В 2005 году введены в действие дополнительные мощности очистных сооружений (общим объемом 4,08 млн. м³/год), после которых сточные воды сбрасываются в водные объекты. В Брестской области введены очистные сооружения мощностью 1,73 млн. м³/год, в Витебской области — 0,93 млн. м³/год, в Гродненской области — 1,42 млн. м³/год. В их числе суммарная мощность сооружений биологической очистки составляет 3,01 млн. м³/год.

Степень загрузки очистных сооружений по крупным городам в условиях сохраняющегося неполного использования производственных мощностей крупных предприятий остается на среднем уровне 75–95%, в том числе: Слуцк (94%), Брест (89%), Минск (86%), Витебск (83%), Гомель (78%), Солигорск (78%), Жлобин (77%), Жодино (77%), Мододечно (76%), Держинск (76%). По средним и малым городам этот показатель снижается в среднем до 50%. Однако многие очистные сооружения принимают сточные

воды с концентрацией, по отдельным ингредиентам превышающей нормируемые значения. Кроме того, имеются случаи перегрузки некоторых, требующих реконструкции или находящихся в процессе реконструкции очистных сооружений по объему принимаемых стоков (например, г. Гродно). В результате в водные объекты поступают недостаточно очищенные сточные воды, содержащие различные загрязняющие вещества [1].

Качество воды поверхностных водоемов в значительной степени ухудшает и смыв почв, содержащих различные загрязняющие вещества, с территорий, примыкающих к рекам и озерам. Практически все пахотные земли страны, где применяются удобрения и ядохимикаты, территории животноводческих ферм и комплексов, поля, где используется орошение животноводческими стоками, становятся интенсивными источниками загрязнения поверхностных водотоков [2].

Главным поставщиком загрязняющих веществ в сельском хозяйстве, согласно статистическим данным, за счет больших объемов сброса сточных вод, отводимых в реки и водоемы, является прудовое рыбное хозяйство. На его долю приходится около 100% фосфатов, 97% сбрасываемого в водные объекты железа общего и взвешенных веществ, 92% сульфатов, 87% хлоридов, 89% органических веществ и 50% азота аммонийного от общего количества загрязняющих веществ, образующихся в отрасли.

Среди локальных источников загрязнения поверхностных вод выделяются областные центры и г. Минск, на долю которых приходится 49% общей нагрузки по тяжелым металлам (никель, железо, цинк, хром), 61% — по взвешенным веществам, 58% — по соединениям азота (аммонийному, нитратному и нитритному), 62% — по нефтепродуктам, 56% — по органическим веществам. При этом самым мощным локальным источником воздействия на поверхностные водные объекты как по объему сбрасываемых вод, так и по количеству содержащихся в них органических веществ, является г. Минск. Здесь формируется 24% суммарной нагрузки по тяжелым металлам, 34% — по соединениям азота, 31% — по нефтепродуктам, 38% — по взвешенным веществам, 33% — по органическим веществам. Значительным загрязнителем является г. Гомель, на долю

которого приходится 100% объема содержащихся в сточных водах фторидов и 45% сбрасываемых в водные объекты фенолов, а также г. Новополоцк, на долю которого приходится 100% молибдена.

Поверхностные воды основных речных бассейнов испытывают нагрузку от сброса сточных вод разной степени. Самому значительному антропогенному влиянию подвержены водные объекты в бассейне Днепра. Техногенное воздействие на реки в бассейнах Западного Буга, Немана, Западной Двины значительно меньше.

В водные объекты в бассейне Днепра в 2005 году поступило 69% (689 млн. м³) всех сточных вод республики, содержащих различные загрязняющие вещества. В водные объекты в бассейнах Немана, Западной Двины, Припяти и Западного Буга сброшено, соответственно, 132 млн. м³, 120 млн. м³, 120 млн. м³ и 53,6 млн. м³ сточных вод. Среди рек не только бассейна Днепра, но и всей республики наибольший антропогенный пресс испытывает р. Свислочь.

В р. Свислочь сбрасывается значительный объем различных загрязняющих веществ, образующих основную нагрузку в бассейне р. Березина: тяжелых металлов (меди, цинка, никеля, хрома) — 79%, азота аммонийного, нитратного и нитритного — соответственно, 68, 77 и 96%, органических веществ, взвешенных веществ — более 80% и нефтепродуктов — более 85%.

Наиболее распространенными загрязняющими веществами поверхностных вод Республики Беларусь являются аммонийный и нитритный азоты, соединения металлов, фенолы и нефтепродукты. Следует отметить, что повышенные концентрации железа общего, меди, марганца обусловлены, в основном, природными факторами: высоким содержанием этих металлов в природных водах республики.

В целом в 2005 году по оценке качества 51,2% поверхностных вод классифицировались как относительно чистые, 45,5% — как умеренно загрязненные, 1,4% — как загрязненные, 0,5% — как очень грязные и 1,4% — как чистые.

В 2005 году воды рек бассейнов Западной Двины и Днепра, поступающие с территории Российской Федерации, характеризовались повышенным содержанием железа общего, некоторых тяжелых

металлов, азота аммонийного и нефтепродуктов [1].

На водных объектах, используемых в рекреационных целях, гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям не соответствовало 15,1% проб воды, по микробиологическим — 9%. В 0,9% проб из водных объектов этой категории выделены возбудители инфекционных заболеваний, в 1,1% проб — гельминты.

Таким образом, оценка новой экологогигиенической ситуации и реалей поступления загрязняющих веществ в поверхностные водоемы рекреационного назначения представляется крайне актуальной для первоочередных действий по минимизации антропогенной нагрузки на территорию водосбора и снижению риска возникновения заболеваний среди населения. Необходимы новые критерии безопасности для здоровья населения водных объектов, используемых в рекреационных целях, поскольку возрастание влияния сброса ливневых и сточных вод на качество поверхностных водных объектов приобретает большое значение в силу разнообразия химического состава и вредных воздействий на водные экосистемы [3].

Важность новых подходов по систематизации контроля и комплексной оценки водоемов, используемых в рекреационных целях, обусловлена еще и тем, что существует множество потенциально опасных ситуаций, ряд из которых могут возникнуть внезапно и развиваться очень быстро.

Кроме того, Национальной стратегией социально-экономического развития Республики Беларусь до 2020 года предусмотрено дальнейшее инвестирование в развитие туризма как важного источника прибыли территорий. При этом большое внимание уделено оздоровительному значению ареалов естественной среды и рекреационных зон, где водным объектам и их гигиеническому обеспечению отводится одна из важнейших ролей.

Ожидаемое увеличение удельного веса сектора индивидуальной застройки усадебного типа потребует дополнительных отвлечений от бюджета городов на создание инфраструктуры его жизнеобеспечения и новой в связи с этим оценки гигиенической ситуации и поступления загрязняющих веществ с поверхностным и подземным стоками в поверхностные водоемы

рекреационного и питьевого назначения, дифференциации и картографирования территории водосборных бассейнов по новым источникам эмиссий. Планируемое развитие индустрии туризма, увеличение доли пожилых людей в сочетании с прогнозируемым ростом денежных доходов, очевидно, создаст большой спрос на места отдыха и санаторно-курортное лечение, что потребует дополнительного вовлечения в рекреационный оборот приемлемых для этих целей экологически чистых территорий и значительных инвестиций для сохранения здесь биологического и ландшафтного разнообразия, повышения ответственности производственно-хозяйственного и других секторов общества за результаты своей деятельности или бездеятельности в отношении экологии поверхностных водоемов.

Серьезную опасность для здоровья населения представляет неудовлетворительное качество воды водоемов в рекреационных зонах. Так, по данным госсаннадзора, за последние годы до 40% проб из целого ряда водных объектов 1-й категории, используемых для хозяйственно-питьевого водоснабжения, не соответствует гигиеническим нормативам. Более чем в 7% проб из водных объектов 2-й категории, используемых населением для культурно-бытовых целей, выделяются возбудители инфекционных заболеваний. В последние годы все чаще закрываются для купания по микробиологическим показателям пригородные водоемы в окрестностях крупных городов [4].

Не имеет тенденции к улучшению ситуация со сбросом в водоемы без очистки поверхностных сточных вод с территорий населенных мест, частных застроек городов и промышленных предприятий. Отмечается неблагоприятное по микробиологическому, особенно вирусному загрязнению открытых водоемов.

До настоящего времени практически единственным способом обеззараживания сточных вод являлось хлорирование. С эколого-гигиенических позиций данный метод обеззараживания обладает рядом отрицательных свойств. Во-первых, это образование побочных токсичных хлорорганических соединений, многие из которых оказывают мутагенное и канцерогенное действие. Во-вторых, остаточный активный хлор может вызывать изменение водного биоценоза, что

негативно влияет на процесс самоочищения водоема. В-третьих, выявлены популяции микроорганизмов, не чувствительные к воздействию хлора. Словом, накоплено достаточно репрезентативных данных о том, что необходимый уровень эпидемиологической безопасности стоков при их обеззараживании этим методом не достигается.

В этой связи представляется крайне актуальным предложить для субъектов хозяйствования гигиенически обоснованную перспективу применения новых методов обеззараживания сточных вод, которые могут выбираться с учетом не только экологических критериев, но и маркетинговых оценок проектных решений эксплуатации водных объектов.

Согласно отраслевой научно-технической программе «Медицинская экология и гигиена» специалистами ГУ РНПЦГ выполняется задание 01.03. «Гигиенически оценить новые методы обеззараживания сточных вод с целью повышения санитарно-эпидемиологической надежности поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях». На основании изучения санитарно-экологических характеристик новых методов обеззараживания сточных вод и экспериментальных оценок их эффективности планируется разработать и обосновать методологию выбора и контроля эффективности способа обеззараживания сточных вод для рационализации мониторинга безопасности поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях. Будет предложен каталог современных методов обеззараживания сточных вод по степени их эффективности, определены подходы к выбору метода обеззараживания при использовании поверхностного водоема в определенных рекреационных целях, рационализирован мониторинг за состоянием поверхностных водоемов, используемых для рекреации. На основании комплексного изучения будет разработана Инструкция по применению «Методики выбора и контроля эффективности способа обеззараживания сточных вод для обеспечения безопасности поверхностных водоемов, используемых в рекреационных целях».

Представляется перспективным применение препаратов, разработанных на основе полиалкиленгуанидинов, шунгитов в качестве дезинфектантов, альтернативных

хлорированию. Планируется проведение экспериментов на базе РУП «Светлогорское «ПО «Химволокно».

Заключение

1. Проблема очистки и обеззараживания сточных вод объектов хозяйствования в РБ с целью их доведения до гигиенически приемлемых параметров является актуальной.

2. Требуется гигиеническое обоснование перспективных методов обеззараживания сточных вод, в первую очередь основанных на технологиях, альтернативных хлорированию.

3. Научные исследования принципиально новых подходов к очистке и обеззараживанию сточных вод предполагают каталогизацию методов и технологий и внесение дополнений и изменений в действующие нормативно-правовые документы в час-

ти доведения сбрасываемых сточных вод до требуемых гигиенических нормативов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный водный кадастр. Водные ресурсы, их использование и качество вод. — Мн., 2006.

2. Окружающая среда и здоровье населения Беларуси: аналитический обзор 1993–2001 гг. / В. И. Ключенович [и др.]. — Мн.: Тесей, 2003. — С. 128.

3. Ключенович, В. И. Проблемы здоровья населения, окружающей среды и роль социально-гигиенического мониторинга в Беларуси / В. И. Ключенович, М. М. Мазик, Е. О. Зайцев // Эколого-профилактические проблемы здоровья населения: матер. Межд. научн.-практ. конф. — Гродно, 2002. — С. 3–6.

4. Ключенович, В. И. Опыт работы в области гигиены окружающей среды в Республике Беларусь / В. И. Ключенович // Гигиена и санитария. — 2005. — № 6 — С. 36–40.

Поступила 17.05.2007

УДК 616.33/.342–002.44–084

ПЕРФОРАТИВНЫЕ ЯЗВЫ: К ВОПРОСУ О ЦИКЛИЧНОСТИ

В. М. Лобанков, М. Н. Камбалов, С. В. Иванов

Гомельский государственный медицинский университет

С целью изучения временных закономерностей возникновения перфоративных язв был проведен анализ 2200 случаев этого осложнения язвенной болезни (ЯБ) за 20-летний период — с 1986 по 2005 годы в популяции жителей г. Гомеля. Результаты исследований не подтвердили распространенную точку зрения о повышении частоты перфораций гастродуоденальных язв весной и осенью. Преобладающая частота перфоративных язв может регистрироваться в любой месяц и в любое время года. Достоверное снижение встречаемости перфоративных язв отмечается зимой.

Ключевые слова: перфоративная язва, цикличность, сезонность, частота возникновения перфораций.

PERFORATED PEPTIC ULCERS: TO RAISE THE PROBLEM

V. M. Lobanov, M. N. Kambalov, S. V. Ivanov

Gomel State Medical University

In order to identify the possibility of time regularity in the appearance of such ulcer complication as perforation, a study of 2200 cases of perforating ulcer incidence within the period of 1986–2005 among Gomel population has been performed. The study results have not confirmed the widespread theory of prevailing frequency of gastroduodenal ulcer perforations in spring and autumn. Dominant frequency of perforated peptic ulcers (PPU) can be marked in any season of the year. The stated decrease in incidence of PPU — is taking place in winter season.

Key words: ulcer perforations, cyclisity, seasonality, perforation incidence.

Введение

Способность организма адекватно отвечать на различные эндогенные и экзогенные воздействия путем перестройки биоритмов характеризуют стабильность и здоровье человека [10]. По словам одного из основоположников хрономедицины А. Л. Чижевского, «...больной организм — система, выведенная из равновесия дестабилизирующим импульсом, которым может быть резкое изменение метеорологических или геофизических факторов...» [9]. Эндогенные ритмические процессы обладают врожденными временными характеристиками и регулируются нейро-гуморальными механизмами [2]. Кроме того, физиологические ритмы модулируются влиянием разнообразных циклических факторов внешней среды. К последним относится световая и температурная цикличность, приливы и отливы, изменения интенсивности магнитного поля, космических излучений, сезонные, лунные, планетарные, солнечные влияния и т. п. [3].

В лаборатории, руководимой академиком РАМН Ф. И. Комаровым, реализован ряд проектов, направленных на изучение сезонных изменений, в том числе и обострений хронических заболеваний. В качестве модели была выбрана язвенная болезнь с ее достаточно убедительными сезонными обострениями и возможностью их верифицировать. Было установлено, что наиболее выраженные клинко-эндоскопические изменения отмечаются в осеннее время года и характеризуются нарастанием болевого и диспепсического синдромов, повышением кислотообразующей функции желудка, эрозивными поражениями слизистой, более длительными сроками рубцевания по сравнению с другими сезонами, остаточными фоновыми изменениями слизистой желудка после рубцевания язвенного дефекта [5].

Отсутствие единого мнения в отношении закономерности в сезонности обострений язвенной болезни и перспективная возможность сравнительного анализа их причин явились предметом нашего исследования. Как показывает практика, различия могут быть обусловлены разными по объему выборками статистического материала, длиной исследуемого ряда, различными методами диагностики — клиническим, рентгенологическим, эндоскопиче-

ским, учетом неоднозначных медицинских показателей — обращаемость, количество госпитализаций, смертность, включением или исключением из исследуемого материала осложненных форм болезни и т.д. Нельзя также не учитывать влияния на динамику обострений заболеваний различных экологических факторов, в том числе гелиогеофизических и климатических [6]. Не вызывает сомнений и то обстоятельство, что проблема сезонных обострений хронических заболеваний должна рассматриваться с биологических позиций, а применительно к человеку — с социально-биологических [5].

Взросшая за последние 15 лет в странах СНГ частота возникновения перфоративных язв предоставила возможность обратиться к вопросу о сезонности возникновения данного грозного осложнения.

Врачи стационаров, оказывающие помощь пациентам с неотложной хирургической патологией, хорошо знают, что в течение года подобные осложнения язвенной болезни возникают неритмично: времена «затишья» сменяются «сериями» поступлений пациентов с перфоративными язвами. Принято считать, что повышение частоты перфораций язв также характеризуется сезонностью и отмечается весной и осенью.

Актуальность проведенного исследования обусловлена возрастающей в последнее время необходимостью обнаружения закономерности в возникновении обострений ЯБ в популяции больных и диктуется потребностью в прогнозировании обострений и проведении реального профилактического лечения. Такая «предупредительная» терапия позволит минимизировать риск развития осложнений при возможных наступлениях обострений или попросту избежать последних. Перфоративные язвы в этом плане являются удобным объектом изучения хронологических аспектов заболевания, так как перфорация, с одной стороны, возникает в подавляющем большинстве случаев на «пике» обострения, с другой — факт перфорации как осложнения в отличие от других проявлений ЯБ подлежит строгому учету.

Материал и методы

С этой целью нами были проанализированы даты более 2200 случаев перфорации гастродуоденальных язв у больных,

оперированных в трех стационарах г. Гомеля (БСМП, ГОКБ, ГЦКБ) за 20-летний период с 1986 по 2005 гг. включительно.

Методически процесс анализа заключался в том, что ежегодное количество случаев заболевания принимали за 100% и рассчитывали сезонную и ежемесячную пропорциональную частоту. Учитывая, что календарный год начинается с зимы предыдущего года и заканчивается зимой текущего, все расчеты производились с декабря по декабрь. Таким образом, мы сохранили целостность картины анализируемого времени года.

Ежегодное количество перфоративных язв за исследуемый период в г. Гомеле колебалось в широком диапазоне — от 33 случаев в 1987 г. до 171 в 1998 г. Более того, за последние 5 лет анализируемого периода (2001–2005 гг.) ежегодно регистрировалось около 150 перфоративных язв. Учитывая то, что численность населения города из года в год за последние 20 лет существенно не увеличивалась, было выяснено, что частота возникновения такого опасного осложнения ЯБ, как перфорация в свободную брюшную полость за это время в данной популяции возросла в 5 раз.

Пропорциональная частота перфоративных язв в течение каждого месяца и в разные времена года существенно варьировала.

По месяцам минимальное количество случаев от годового числа было отмечено дважды: в феврале и июле 1987 г., когда не произошло ни одного случая перфорации.

Максимальная месячная частота за эти 20 лет составила 22,6% и была зафиксирована единожды в октябре 1991 г, когда за месяц было 14 прободных язв. Максимальное абсолютное количество случаев отмечено трижды: в феврале 1995 г., апреле 1998 г. и апреле 2001 г., когда в течение месяца произошло по 22 случая. Минимальная сезонная частота перфоративных язв — 9,7% пришлась на весну 1993 г. От среднеарифметической частоты в 25% она отличалась в 2,6 раза. Максимальная частота — 41,7% отмечена весной 1988 г. Среднюю величину она превысила в 1,7 раза.

В разные годы сезонная разница в частоте перфораций язв также была значительной. Относительно равномерная сезонная частота перфораций, когда диапазон между минимальным и максимальным показателями не превышал 10%, была от-

мечена в 1990, 1994–1996 и в 1999 годах. Напротив, выраженная сезонная разница частоты случаев имела место в 1986–1988, 1992, 1993, 1997, 2000 и в 2001 годах. Величина различий по временам года превышала 15–20%. Экстремальный диапазон в 27,8% зафиксирован в 1988 г. Тогда зимой было только 13,9% годовой частоты перфораций язв, а весной — 41,7%.

Результаты и обсуждение

Всего за 20-летний период пропорциональная частота случаев перфораций гастродуоденальных язв в городе по сезонам распределилась следующим образом: зимой — от 12,9% (1992 г.) до 30,9% (1995 г.), в среднем — 20,1%. Весной — от 9,7% (1993 г.) до 41,7% (1988 г.), в среднем — 28,0%. Летом частота перфораций варьировала от 20,9% (1986 г.) до 40,6% (1992 г.), составив в среднем — 27,2%. Осенью минимальный показатель был 11,6% (1986 г.), максимальный — 36,6% (1993 г.), в среднем — 24,6% (рисунок 1). При отдельном рассмотрении всего анализируемого периода по пятилетиям были выявлены следующие особенности.

В течение 1986–1990 гг. максимальная частота случаев была каждой весной. На это время года приходилось от 29,3% до 41,7% годового числа перфораций, в среднем — 35,6%. Наименьшая частота случаев встречалась в разные времена года (дважды — зимой, один раз осенью, в 1987 г. равно меньшая частота перфораций была зимой и осенью, а в 1990 г. — зимой и летом). В среднем минимальная частота язвенных перфораций имела место осенью — 19,1%, зимой — 19,6%, на лето пришлось 25,8%.

За пятилетие 1991–1995 гг. на весну пришлось меньше всего случаев — 22,0%, практически столько же на зиму — 22,2%. Напротив осенью произошло наибольшее число перфораций — 28,0% и чуть меньше — летом (27,8%).

За следующее пятилетие 1996–2000 гг. больше всего перфораций гастродуоденальных язв зафиксировано летом — 28,5%, меньше всего — зимой (20,4%).

Наконец последнее пятилетие 2001–2005 гг. характеризовалось стабильно минимальной частотой перфораций язв зимой — 18,3%, большая частота случаев была зафиксирована в другие времена года. На вес-

ну пришлось 29,4% перфоративных язв, на лето — 26,7% и на осень — 25,1%.

Максимум частоты язвенных перфораций по временам года был зафиксирован весной и составил 32,0%, минимальное ко-

личество случаев пришлось на зиму — 18,0% (рисунок 2).

При сравнении сезонной частоты случаев в пределах каждого года за 20 лет выявлено следующее (рисунок 3).

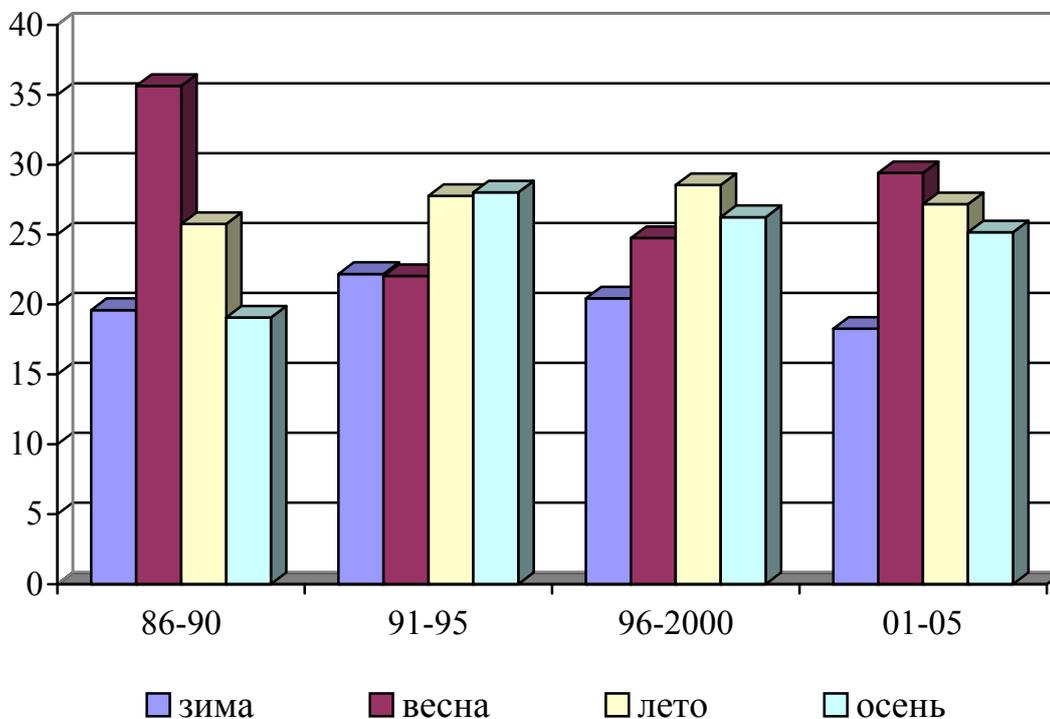


Рисунок 1 — Средняя посезонная частота перфоративных язв у жителей г. Гомеля по пятилетним периодам (%)

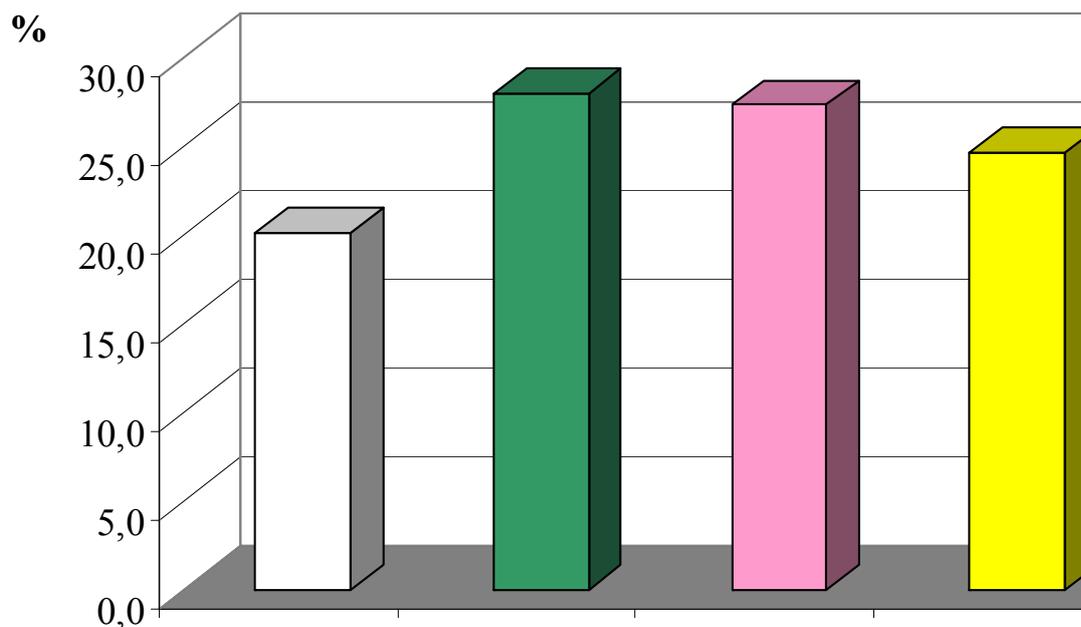


Рисунок 2 — Сезонная пропорциональная частота перфоративных язв у жителей г. Гомеля за период 1986-2005 гг. (%)

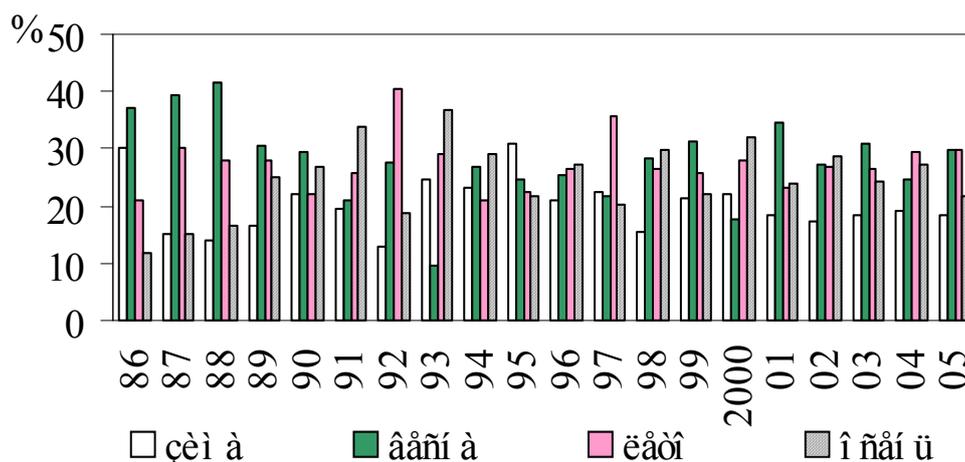


Рисунок 3 — Посезонная частота перфоративных язв у жителей г. Гомеля за период 1986–2005 гг. (%)

Максимальная частота перфоративных язв была весной — 9 раз, осенью — 7 раз, летом — 4 раза и зимой — только 1 раз. Минимальная распространенность перфоративных язв отмечена зимой — 14 раз, осенью — 4 раза, весной и летом — по 2 раза.

Трижды сезонная частота перфоративных язв в пределах одного года совпадала: в 1987 г. равно минимальная частота пришлась на зиму и осень (по 15,2%), в 1990 г. одинаково минимальный показатель был зафиксирован зимой и летом (по 22,0%) и в 2005 г. максимальное число прободных язв произошло весной и летом (по 29,9%). Таким образом, при рассмотрении больших

временных периодов осенью чаще отмечается максимальная частота прободных язв, а зимой напротив их частота минимальна.

Еще более значительные отличия зафиксированы в ежемесячных показателях. Так, в октябре 1991 г. наблюдалась наибольшая за весь период частота случаев — 22,6% от годового количества. Среднемесячную частоту в 8,3% этот показатель превышал в 2,7 раза. Не было ни одного случая перфоративных язв на протяжении месяца дважды: в феврале и июле 1987 г.

При рассмотрении относительной частоты прободных язв по месяцам получены следующие данные (рисунок 4).

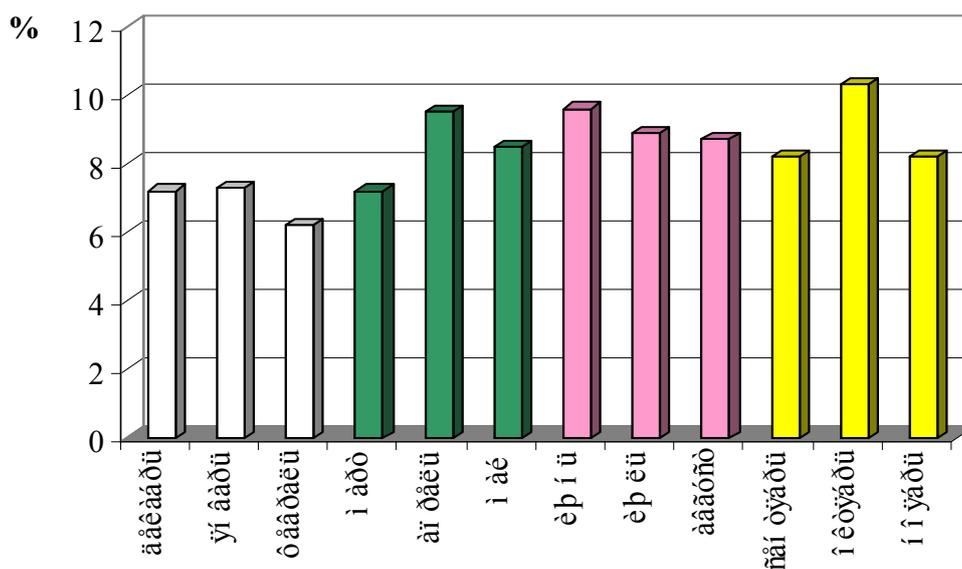


Рисунок 4 — Ежемесячная пропорциональная частота перфоративных язв у жителей г. Гомеля за период 1986–2005 гг. (%)

В декабре происходило от 4,5% (2001 г.) до 11,2% (1996 г.) годового количества перфоративных язв, средний показатель составил 7,2%. На январь приходилось от 2,3% (1998 г.) до 16,3% (1986 г.), в среднем — 7,4%. В феврале регистрировалось от 0 (1987 г.) до 13,3% (1995 г.), в среднем — 5,9%, это — минимальная месячная частота прободений. В марте частота перфоративных язв была в диапазоне 2,2% (1997 г.) — 13,9% (1988 г.), составив в среднем 7,4%. В апреле анализируемая величина колебалась от 3,2% (1993 г.) до 15,2% (1987 г.), будучи в среднем — 9,7%. На май месяц пришлось 2,2–18,6% прободных язв, соответственно, в 1993 и 1986 гг., средняя величина — 8,8%. В июне происходило от 5,4% (2004 г.) до 15,8% (1992 г.) перфораций, в среднем — 9,6%, в июле — от 0 (1987 г.) до 14,9% (1997 г.), средняя частота 7,9%. Показатели за август изменялись от 4,2% (1995 г.) до 15,2% (1987 г.), средний составил — 8,9%. В сентябре годовая доля прободных язв была от 4,0% (1992 г.) до 12,1% (1998 г.), средняя — 8,2%. Средний октябрьский показатель оказался максимальным за анализируемый период — 10,3%, изменялся он от 4,7% (1986 г.) до 22,6% (1991 г.). Напротив, в ноябре происходило от 2,3% (1986 г.) до 11,8% (1993 г.) годовых прободений, в среднем — 8,0%.

Расположив полученные частотные данные в порядке убывания по месяцам, получим следующую картину: октябрь (10,3%), апрель (9,7%), июнь (9,6%), август (8,9%), май (8,8%), июль (7,9%), сентябрь (8,2%), ноябрь (8,0%), январь и март (по 7,4%), декабрь (7,2%), и, «замыкающий», февраль (5,9%). Наибольший «разброс» месячной частоты перфораций в 16,1% отмечен в октябре, наименьшая разница в 6,7% имела место в декабре месяце. В среднем частотная разница случаев в течение месяца составила 9,9%.

Заключение

Таким образом, относительная частота перфораций гастродуоденальных язв характеризуется значительной сезонной и ежемесячной вариабельностью. Максимум и минимум случаев возникновения такого осложнения ЯБ, как перфорация могут приходиться на любое время года и на любой месяц. На представленных рисунках показаны графики преобладающей частоты перфораций гастродуоденальных язв в раз-

ные времена года, средней сезонной долевой частоты случаев и средней долевой месячной частоты перфораций в г. Гомеле за 20 лет. Оказалось, что за проанализированный период наибольшее количество прободений происходило с близкой частотой и весной, и летом, и осенью, наименьшее — зимой. Между тем, разница в частоте перфоративных язв весной, летом и осенью оказалась статистически недостоверной. Существует тенденция к увеличению частоты этого осложнения ЯБ весной и летом, в меньшей степени — осенью. С достоверностью же можно утверждать, что частота перфораций гастродуоденальных язв снижается зимой ($p < 0,05$).

Наши данные за достаточно большой временной промежуток не подтверждают распространенную точку зрения о преобладающей частоте перфораций гастродуоденальных язв весной и осенью. Причины отличия могут быть обусловлены не только разными по объему выборками статистического материала, длиной исследуемого ряда, географическими особенностями и др. На наш взгляд, на цикличность спонтанных обострений ЯБ и, в частности, возникновения такого ее осложнения, как перфорация влияет взаимодействие индивидуальных хронобиологических особенностей организма и внешнесредовых влияний (социальных и геофизических), что, несомненно, требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алякринский, Б. Г. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе / Б. Г. Алякринский // Проблемы космической биологии — М.: Наука, 1983. — Т. 46. — 248 с.
2. Березкин, М. В. Некоторые аспекты хронобиологии в медицине / М. В. Березкин // Новости медицины и медицинской техники ВНИИМИ. — 1977. — № 8. — С. 31–63.
3. Голиков, А. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии / А. П. Голиков, П. П. Голиков. — М.: Медицина, 1987.
4. Длительные медицинские наблюдения — биологическое мониторинговое в экономических программах: матер. конф. «Временная организация биологических систем в норме и при патологии» / Ф. И. Комаров [и др.]. — Орджоникидзе, 1990. — С. 44–45.
5. Рапопорт, С. И. К проблеме сезонных обострений заболеваний внутренних органов // В кн.

Хронобиология и хрономедицина; под ред. Ф. И. Комарова / С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 230–236.

6. Рапопорт, С. И. Сезонная периодичность течения внутренних болезней. Причины разночтений: матер. конф. «Временная организация биологических систем в норме и при патологии» / С. И. Рапопорт, Н.В. Наборов. — Орджоникидзе, 1990. — С. 38–43.

7. Расулов, М. И. Эндоскопические и электрогастрографические особенности сезонного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. ...дис. канд. мед наук / М. И. Расулов. — М., 1988. — 21 с.

8. Хараян, Л. В. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в различные сезоны года по данным клинико-инструментального обследования больных: автореф. ...дис. канд. мед наук / Л. В. Хараян. — М., 1988. — 22 с.

9. Чижевский, А. Л. Земное эхо солнечных бурь / А. Л. Чижевский. — М.: Мысль, 1976. — 376 с.

10. Haus, S. Biologic Rhythms in clinical and Laboratory Medicine / S. Haus. — London: Springer-Verlag, 1994. — P. 730.

11. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy / N. E. Rosenthal [et al]. — Arch. Gen. Psychiatry. — 1984. — Vol. 41. — P. 72–79.

Поступила 12.06.2007

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

7. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».