

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 1 (19)
2009**

Редакционная коллегия

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)

В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Витебск), Е. И. Барановская (Гомель), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортноцкий (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Гомель), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), В. П. Ситников (Гомель) — зам. главного редактора, З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), С. В. Жаворонок (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), Е. А. Уланова (Гомель), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), Г. Я. Хулуп (Минск), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора

Редакционный совет:

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

Секретариат: *Н. И. Шолохова, С. М. Поладьева*

Редакторы: *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: plotkoN24@rambler.ru

© 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 13.04.2009. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,2. Тираж 200 экз. Заказ 80.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов Современная хирургия варикозной болезни нижних конечностей	7
А. В. Величко, З. А. Дундаров, В. В. Лин Клинико-морфологические предпосылки рациональной хирургической тактики лечения больных с острым холециститом	14
С. В. Кудласевич, М. Г. Русаленко, А. В. Рожко, Т. В. Мохорт Симптоматические гипертензии при первичном гиперальдостеронизме	20
М. Г. Русаленко Медико-социальные аспекты качества жизни больных сахарным диабетом 1 типа.....	24
И. А. Новикова Вторичные иммунодефициты: клинико-лабораторная диагностика (лекция)	29
Д. П. Саливончик Гипербарическая оксигенация при остром коронарном синдроме: современные предпосылки (обзор литературы).....	35
Ю. И. Рожко, Н. В. Карпович Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении глаукомной оптической нейропатии	42
С. Н. Нимер Стволовые клетки (обзор литературы).....	46
А. А. Козловский, С. К. Лозовик Особенности современного течения язвенной болезни у детей	51
К. Л. Мигманова Повышение эффективности лечения пациентов, страдающих хронической сенсоневральной тугоухостью	55
А. В. Шульга, В. А. Басинский, С. А. Ляликов, С. Э. Савицкий Иммуногистохимическая оценка уровня экспрессии E-кадгерина при раке яичников	58
И. О. Походенько-Чудакова Основные направления изучения эффективности применения рефлексотерапии в реабилитации больных с травматическим невритом лицевого нерва.....	62
В. И. Сенько, Е. С. Околокулак Дерматоглифическое и психосоматическое направления в учении о конституции.....	65
И. М. Сквиря Рецидивоопасные клинические состояния у лиц с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии	69
Аль-Турки Али Али Содержание кортизола, инсулина и трийодтиронина в сыворотке крови при алкогольной интоксикации	74
И. А. Корбут, Е. И. Барановская, Е. В. Воропаев, Л. Г. Барри, Н. М. Голубых Маркеры воспаления при преждевременном разрыве амниотических мембран	78
О. А. Будюхина Синдром задержки развития плода — современный взгляд на проблему (обзор литературы)	83
В. В. Крупейченко Этиопатогенез вульвовагинального кандидоза у беременных (обзор литературы)	89

Е. Е. Линкевич

Динамика циркуляции специфических сывороточных маркеров активной репликации герпесвирусной (HSV, CMV) инфекции в популяции населения Гомельского региона93

В. Н. Метр, Э. В. Туманов, Л. А. Мартемьянова, Р. В. Дорошенко

Судебно-медицинское исследование импедансных свойств подкожножировой клетчатки97

Аль-Турки Али Али, Е. О. Данченко, О. А. Кухновец, А. И. Грицук

Характеристика изменений концентрации гормонов, регулирующих метаболизм, в крови трупов и живых лиц в зависимости от концентрации этилового алкоголя100

Л. А. Гавриленко

Болевой синдром и расстройства тревожного ряда у пациентов с ревматоидным артритом107

И. А. Разуванова, Е. Л. Красавцев, В. Н. Бондаренко,

Е. И. Козорез, О. Л. Тумаш, М. Э. Терешкова

Опыт использования дискриминантного анализа для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированной пациентки110

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич

Травматическая модель остро и хронического панкреатита113

М. Н. Стародубцева

Индукцированный пероксинитритом апоптоз эритроцитов117

Е. А. Авдеева, И. О. Походенько-Чудакова

Изменения клинических и функциональных показателей у экспериментальных животных при травматическом неврите нижнеальвеолярного нерва122

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

А. Ф. Маленченко, Н. Н. Бажанова, И. В. Жук, С. Н. Сушко,

В. Н. Бортновский, С. М. Дорофеева

Элементный состав волос жителей Беларуси126

В. А. Филонюк, В. В. Шевляков

Гигиеническая регламентация аварийно опасных химических соединений в питьевой воде как методологическая проблема130

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

А. Б. Бизунков, В. П. Ситников, Э. Я. Морозова

Инновационные технологии в преподавании оториноларингологии133

Е. Л. Красавцев

Прогнозирование эффективности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С136

Д. Н. Бонцевич, Б. О. Кабешев, А. С. Князюк

Сравнительная характеристика капиллярности шовного материала, представленного на рынке республики Беларусь, и шовного материала, обработанного поли-пара-ксилиленовым покрытием141

Б. О. Кабешев, Д. Н. Бонцевич, С. М. Бордак

Нанотехнологии и их возможности144

C O N T E N T

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

<i>A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, B. B. Osipov</i> Modern surgery for varicose veins of the lower extremities	7
<i>A. V. Velichko, Z. A. Dundarov, V. V. Lin</i> Clinical-morphological preconditions of rational surgical tactics of treating patients with acute cholecystitis	14
<i>S. V. Kudlasevich, M. G. Rusalenko, A. V. Rozko, T. V. Mokhort</i> Symptomatic hypertensions at primary hiperaldosteronism	20
<i>M. G. Rusalenko</i> Social and medica aspects of quality of life at patients with diabetes mellitus.....	24
<i>I. A. Novikova</i> Secondary immune deficiencies: clinical and laboratory diagnostic (lecture).....	29
<i>D. P. Salivonchik</i> Hyperbaric oxygenation at acute coronary syndrome: modern prerequisites (references review).....	35
<i>J. I. Rozhko, N. V. Karpovich</i> Application of hyperbaric oxygenation in glaucoma optic neuropathy therapy.....	42
<i>S. N. Nimer</i> Stem cells (references review)	46
<i>A. A. Kozlovsky, S. K. Lozovik</i> Modern issues of stomach ulcer in children.....	51
<i>K. L. Migmanova</i> Enhanced treatment effect of patients suffering from chronic sensorineural deafness	55
<i>A. V. Shulha, V. A. Basinsky, S. A. Lalikov, S. E. Savitsky</i> Immunohistochemical assessment of E-cadherin expression in ovarian cancer	58
<i>I. O. Pohodenko-Chudakova</i> Main lines for acupuncture treatment effectiveness in rehabilitation of patients with traumatic neuritis of facial nerve.....	62
<i>V. I. Senko, E. S. Okolokulak</i> Dermatoglyphic and psychosomatic directions in constitution science.....	65
<i>I. M. Skvira</i> Recurrence-dangerous clinical condition in alcohol-addicts in early terapevticus remission	69
<i>Al-Turki Ali Ali</i> Cortisol, insulin and triiodothyronine amount in blood serum at alcoholic intoxication	74
<i>I. A. Korbut, E. I. Baranovskaja, E. V. Voropayev, L. G. Barry, N. M. Golubyh</i> Inflammation markers at premature rupture of amniotic membranes	78
<i>O. A. Budjuchina</i> Fetal growth retardation — contemporary vision on the problem (reference review).....	83
<i>V. V. Krupejchenko</i> Ethiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis in pregnant women (reference review)	89

E. Ye. Linkevitch

Circulation dynamics of specific serum markers of herpetic (HSV, CMV) infection active replication in population of Gomel region.....93

V. N. Metr, E. V. Tumanov, L. A. Martemjanova, R. V. Doroshenko

Forensic-medical study of subcutaneous fat impedance properties97

Al-Turki Ali Ali, E. O. Danchenko, O. A. Kuhnovetz, A. I. Gritsuk

Characteristic of metabolism-regulating hormones concentration change in postmortal and alive blood depending on ethyl alcohol level100

L. A. Gavrilenko

Pain syndrome and anxieties in patients with rheumatoid arthritis107

I. A. Razuvanova, E. L. Krasavtsev, V. N. Bondarenko, E. I. Kozorez,**O. L. Tumash, M. E. Tereshkova**

The use of discriminant analysis for TB diagnostics in HIV-infected patient110

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich**

Traumatic model of acute and chronic pancreatitis.....113

M. N. Starodubtseva

Peroxynitrite-induced red blood cell apoptosis117

E. A. Avdeeva, I. O. Pohodenko-Chudakova

Clinical and functional indices change in laboratory animals at traumatic neuritis of inferior alveolar nerve.....122

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE**A. F. Malenchenko, N. N. Bajhanova, I. V. Jhuk,****S. N. Sushko, S. M. Dorofeyeva**

Hair structure in Belarussian population126

V. A. Filanyuk, V. V. Shevlyakov

Hygienic regulation of accidentally dangerous chemical agents in drinking water as methodological problem130

NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE**A. B. Bisunkov, V. P. Sitnikov, E. J. Morosova**

Innovatory methods for ENT-teaching.....133

E. L. Krasavtsev

Forecasting of interferon therapy efficiency in patients with chronic hepatitis C.....136

D. N. Bontsevitch, B. O. Kabeshev, A. S. Knyazyuk

Comparative parameters of capillarity of suture material available in belarussian market and parylene-treated suture material141

B. O. Kabeshev, D. N. Bontsevitch, S. M. Bordak

Nanotechnologies and their facilities144

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.14-007.64:616.718-089

**СОВРЕМЕННАЯ ХИРУРГИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов

Гомельский государственный медицинский университет

В статье обобщены современные патогенетически обоснованные технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей, как классические, так и инновационные. Указаны преимущества и недостатки каждого метода. Также представлены результаты лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в Центре малоинвазивной и реконструктивной хирургии на базе Гомельской центральной городской клинической больницы. Показано, что внедрение инновационных технологий в хирургию варикозной болезни нижних конечностей имеет большое значение, как в медицинском, так и социальном плане.

Ключевые слова: варикозная болезнь нижних конечностей, современная хирургия, инновационные технологии.

MODERN SURGERY FOR VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITIES

A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, B. B. Osipov

Gomel Stat Medical University

In the article the modern pathogenetically proved technologies in treatment for varicose veins of the lower extremities, both classical, and innovative are generalised. Advantages and disadvantages of each method are specified. Also results of treatment of patients with varicose veins of the lower extremities in the Center low-invasive and reconstructive surgery on the basis of the Gomel central city hospital are presented. It is shown, that introduction of innovative technologies in surgery for varicose veins of the lower extremities is of great importance as in the medical and social plan.

Key words: varicose veins of the lower extremities, modern surgery, innovative technologies.

Введение

Лечение больных с варикозной болезнью и хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей является весьма актуальной проблемой как в медицинском, так и социально-экономическом плане [3, 4, 6, 9, 15]. К сожалению, количество больных с данной патологией увеличивается, несмотря на появление новых медицинских технологий, лекарственных препаратов, совершенствование и разнообразие методов лечения [1, 6, 13].

Хирургическое пособие, безусловно, является наиболее радикальным способом лечения варикозной болезни. Многовековая история флебологии свидетельствует о превалировании хирургического подхода в лечении данного заболевания. Действительно, только удаленная вена никогда не может расширяться вновь. Стремление многих поколений флебологов добиться идеального сочетания радикальности и минимальной травматичности оперативного вмешательства выразилось в разработке огромного количества видов и способов хирургического лечения. Многие из них в настоящее время оставлены, в то время как ряд методик и технических приемов широко используется во

всем мире. При этом современный флеболог должен владеть всем арсеналом технических средств и возможностей, но при этом в каждом индивидуальном случае выбирать наиболее подходящую методику [3, 4, 6].

Современные принципы хирургического лечения варикозной болезни

Итак, первостепенной задачей оперативного пособия при варикозной болезни является устранение патологического вено-венозного сброса крови — рефлюкса, который может быть выявлен на уровне подкожных вен (по стволам большой подкожной вены (БПВ), малой подкожной вены (МПВ) и их притокам), на уровне впадения стволов подкожных вен в глубокие магистральные (сафено-фemorальное и сафено-поплитальное соустья), на уровне перфорантных вен, а также на уровне глубоких вен. Именно ликвидация этого патогенетического механизма является залогом успешного лечения.

Второй задачей хирургической операции является удаление варикозно-трансформированных вен, которые уже не могут выполнять свою функцию продвижения крови по направлению к сердцу. Это необходимо как с косметической

целью (т. к. у большей части пациентов первой жалобой является наличие расширенных вен на конечностях, от которых они хотели бы избавиться), так и для исключения измененных вен из кровотока, ведь они обуславливают депонирование избыточного объема крови, поддерживая явления хронической венозной недостаточности (ХВН), и являются почвой для варикотромбофлебита.

В зависимости от цели и уровня вмешательства этапы оперативного пособия можно разделить на нижеперечисленные группы. Полный объем вмешательства (что носит название комбинированная флебэктомия), а также технические решения определяются индивиду-

ально в зависимости от формы, стадии и распространенности патологического процесса.

Операции на сафено-фemorальном соустье

Рефлюкс крови через сафено-фemorальное соустье в ствол БПВ или в ее притоки является ведущим механизмом развития и прогрессирования варикозной болезни и встречается у 90 % всех пациентов. Поэтому его ликвидация является основным этапом хирургического лечения.

Классической операцией в этом случае является перевязка с пересечением большой подкожной вены у места ее впадения в общую бедренную (приустьева перевязка) с перевязкой всех ее основных притоков — кроссэктомия (верхняя, проксимальная кроссэктомия).

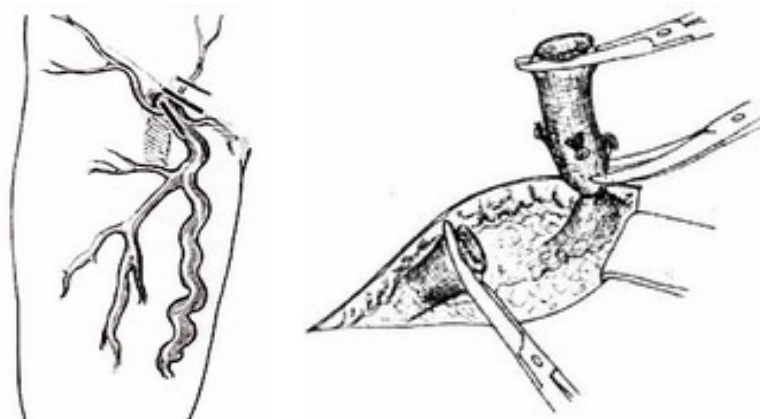


Рисунок 1 — Кроссэктомия

Операция на сафено-подкожном соустье

Рефлюкс в малую подкожную вену через сафено-подкожное соустье встречается значительно реже и вносит незначительный вклад в развитие варикозной болезни (порядка 10 % всех случаев варикоза). Однако при обнаружении рефлюкса он требует хирургической ликвидации. Операция заключается в перевязке ствола малой подкожной вены непосредственно у ее устья с лигированием основных притоков (нижняя или дистальная кроссэктомия).

Удаление ствола большой подкожной вены (стриппинг)

В большинстве случаев варикозной болезни ствол большой подкожной вены демонстрирует несостоятельность клапанов и варикозную трансформацию с наличием вертикального сброса крови (сверху вниз), что диктует необходимость его удаления. Эта операция носит название сафенэктомия или стриппинг (рисунок 2). Это вмешательство может быть выполнено с использованием разнообразных методик.

Удаление ствола БПВ зондом Бебкокка является самой первой зондовой методикой удаления БПВ, которая до сих пор находит широкое применение. Принцип метода заключается в использовании специального зонда

(металлического жгута) с оливой с режущей кромкой. Методика сопровождается достаточно выраженным повреждением окружающих тканей, кровотечением во время операции, развитием подкожных кровоизлияний в послеоперационном периоде, а также несет риск развития воспалительных осложнений (инфильтраты, нагноения по ходу удаленной вены) и чувствительных расстройств по внутренней поверхности бедра и голени. В то же время стриппинг по Бебкокку является наиболее надежным и радикальным способом удаления ствола БПВ.

Инвагинационный (инверсионный) стриппинг — это удаление ствола БПВ с помощью специального зонда, который тупым путем выделяет вену из окружающих тканей (путем ее инвагинации и постепенного отрыва), что обеспечивает меньшую травматичность и хороший косметический результат. На сегодня инвагинационный стриппинг является основным методом частичного удаления БПВ. Однако методика сопряжена с более высоким риском технических неудач во время операции (высокий риск отрыва вены и необходимость дополнительных разрезов для удаления оставшихся сегментов).

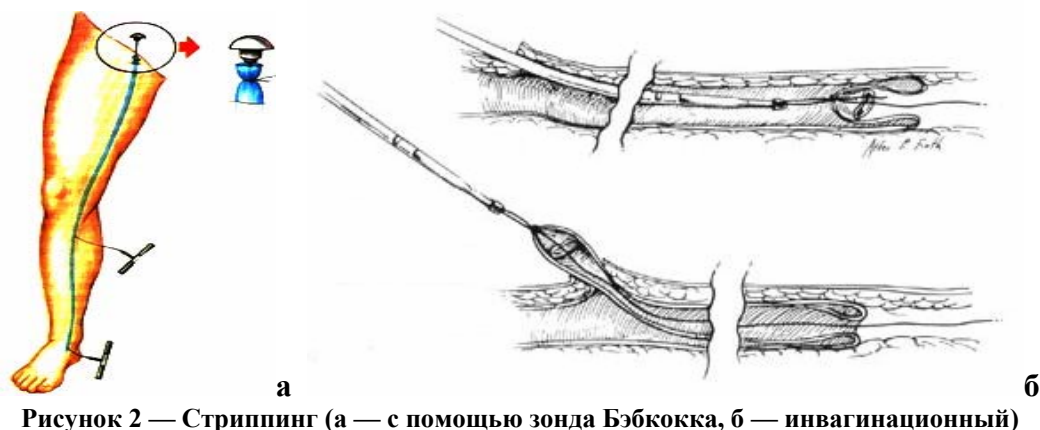


Рисунок 2 — Стриппинг (а — с помощью зонда Бэбкокка, б — инвагинационный)

Криостриппинг (криоэкстракция, криосафенэктомия) — удаление при помощи локального воздействия низких температур. Для применения этого метода требуется специальное оснащение (аппарат криотерапии, жесткие и гибкие зонды). Принцип действия заключается в локальном охлаждении тканей (до $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$) в области головки зонда, вводимого в вену,

вследствие чего сосуд примерзает к зонду и во время приложения тянущих усилий выворачивается наизнанку (вариант инвагинационного стриппинга). Воздействие холода приводит к локальному спазму сосудов и их быстрому тромбированию, что предотвращает кровотечение и улучшает эстетический эффект (рисунок 3).



Рисунок 3 — Криостриппинг

Помимо удаления ствола большой подкожной вены существует альтернативная методика исключения ее из кровообращения — **облитерация**, т. е. стимулирование слипания стенок вены и превращения ее в беспросветный соединительнотканый тяж. Облитерация на сегодняшний день реализуется тремя основными способами: *склерооблитерация* (вариант склеротерапии), *лазерная коагуляция* и *радиочастотная коагуляция*.

Интраоперационная стволовая катетерная склерооблитерация — это разновидность склеротерапии, которая выполняется во время оперативного вмешательства на стволе большой подкожной вены. Суть катетерной склерооблитерации заключается во введении в просвет вены специального длинного катетера, по которому подают флебосклерозант, с последующей незамедлительной эластической компрессией (рисунок 4). Катетерная склерооблитерация является завершающим этапом

операции и осуществляется после ликвидации рефлюксов и удаления варикозных вен, перед ее началом ушивают все раны (кроме той, через которую введен катетер). Основным достоинством склерооблитерации является крайне низкая травматичность (не повреждаются окружающие вену ткани, нервы, нет кровоизлияний), что определяет хороший косметический эффект, быструю реабилитацию и более раннее восстановление трудоспособности пациентов. Главный недостаток метода связан с сохранением ствола БПВ и риском восстановления кровотока по нему (по статистике при УЗИ восстановление просвета вены и кровотока обнаруживается у 20–60 % пациентов за период до 3-х лет). Возможные осложнения склерооблитерации: воспалительная реакция, тромбофлебит, аллергические реакции, некрозы (редко), наиболее частыми являются формирование «жгута» и гиперпигментации по ходу вены, доставляющие дискомфорт.

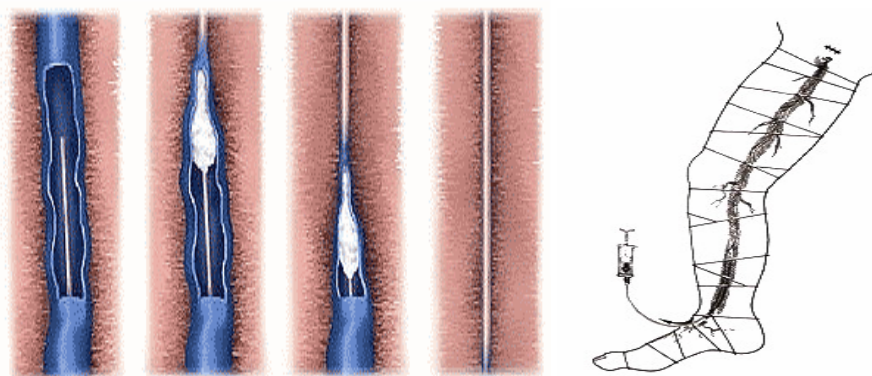


Рисунок 4 — Стволовая катетерная склерооблитерация

Лазерная коагуляция вен

Преимущества лазерного метода лечения:

1. Разреза не требуется. Под местной анестезией новокаином проводят прокол вены специальной иглой, через которую проводится световод. Осуществляется непрерывный контроль положения световода с помощью ультразвукового сканера.

2. Болевые ощущения сведены к минимуму.

3. Лазерную коагуляцию можно выполнять сразу на обеих ногах.

4. Сразу после процедуры пациент может идти домой. Трудоспособность не нарушается, требуется лишь соблюдение режима ношения компрессионных чулок.

5. Отличный косметический результат. После лазерного лечения следов на коже не остается, очень редко бывает гиперпигментация кожи, которая исчезает через 2–3 месяца.

Механизм эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК)

В результате поглощения гемоглобином энергии лазера и переводом ее в тепло разрушаются эритроциты и образуются микропузырьки пара с температурой, близкой к 100 °С. Этот эффект, известный как вапоризация, является физической основой лазерного «закрытия вен». Под действием высокой температуры разрушается эндотелий вены, обнажается субэндотелиальная мембрана, которая является поверхностью с высокоадгезивными свойствами. Кроме этого, в зоне лазерного воздействия образуется плотный, быстро организующийся тромб. Оба этих процесса и приводят к тромбированию ствола и притоков БПВ [2].

Этапы ЭВЛК:

1) Ультразвуковая разметка варикозных стволов и проведение световода (рисунок 5).



Рисунок 5 — Проведение световода под УЗ-контролем

2) *Создание защитной муфты — туманесцентная анестезия.*

После правильной установки световода вокруг вены, под контролем ультразвука вводится раствор новокаина или другого анестетика. Этот этап позволяет сделать процедуру лазерного лечения практически безболезненной. Новокаин охватывает вену со всех сторон, создавая на ее протяжении водяную подушку, которая обезболивает процедуру и предохра-

няет окружающие вену ткани от теплового воздействия лазера.

3) *Лазерная коагуляция варикозного ствола*

Выбираются режимы лазерного воздействия в зависимости от диаметра варикозной вены и тяжести патологического процесса (рисунок 6).

4) *Эластичная компрессия* — необходимый компонент лечения (рисунок 7). После окончания процедуры пациент может идти домой.

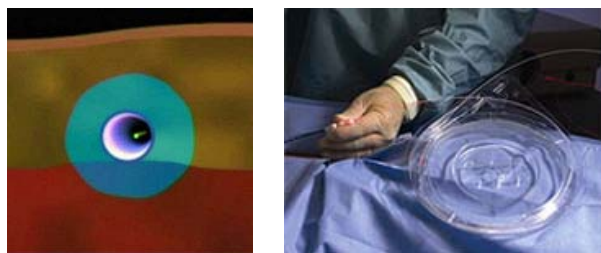


Рисунок 6 — Туменесцентная анестезия и лазерная коагуляция



Рисунок 7 — Эластическая компрессия

Радиочастотная облитерация вен

Перспективным представляется метод радиоволнового воздействия на эндотелий вен. Радиочастотная облитерация основана на свойствах некоторых сплавов разогреваться до высоких температур под воздействием радиосигнала определенной частоты. Метод позволяет управляемо и эффективно нагревать эндотелий стенки вены. В результате радиочастотного воздействия в просвете варикозно измененной вены разрушается эндотелий, вызывая сокращение коллагена и облитерацию просвета вены. Наиболее распространена система VNUS Medical Technologies (США), состоящая из хирургического катетера и радиочастотного генератора и предназначенная для коагуляции магистральных подкожных вен.

Ликвидация перфорантного сброса

Несостоятельность клапанов перфорантных вен вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование варикозной болезни и встречается у 12–75 % пациентов, причем частота их выявления прямо пропорциональна выраженности трофических расстройств. Существует два основных метода ликвидации перфорантного сброса: *эпифасциальная* и *субфасциальная* перевязка перфорантов.

Эпифасциальная перевязка перфорантов (надфасциальная, т. е. над собственной фасцией)

показана при отсутствии выраженных трофических расстройств и может быть выполнена из мини-доступа (минифлебэктомия) или из небольшого разреза (по Коккету). Главным условием удачной ликвидации перфорантного сброса является тщательная маркировка всех несостоятельных вен при ультразвуковом ангиосканировании непосредственно перед операцией (рисунок 8).

Субфасциальная перевязка перфорантов (подфасциальная — т. е. под собственной фасцией) показана при наличии трофических расстройств (липодерматосклероз, индуративный целлюлит, трофическая язва), т. к. в подобных случаях разрезы кожи и манипуляции в зоне трофических нарушений несут риск развития послеоперационных осложнений (плохое заживление раны, некрозы, нагноения). Субфасциальная перевязка может осуществляться *открытым способом* (по Линтону, Фельдеру) либо *эндоскопическим способом* [12, 13, 14]. Открытая перевязка является весьма травматичным вмешательством, т. к. подразумевает разрез длиной до 20–30 см по внутренней или задней поверхности голени [2]. Такой вид вмешательства сопровождается достаточно высоким риском развития осложнений (гематомы, инфильтраты, нагноения и некрозы, лимфоистечение) и не может быть применен при открытой трофической язве.

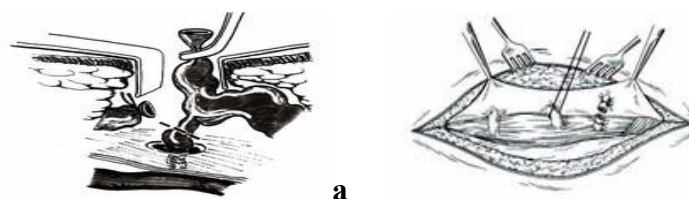


Рисунок 8 — Открытая эпифасциальная (а) и субфасциальная (б) перевязка перфорантов

Эндоскопическая диссекция перфорантов является универсальной методикой, позволяющей ликвидировать перфорантный сброс при минимальной травме тканей, манипулируя при этом вне зоны трофических расстройств [13, 14]. Для эндоскопической диссекции требуется специальное оборудование. Разрез при подобном вмешательстве проводится выше зоны трофических нарушений и имеет длину 2–3 см. Через него под собственную фасцию голени вводится видеоскоп (металлический тубус с источником света и камерой, имеющий канал для введения инструментов), позволяющий хирургу увидеть все перфорантные вены, оце-

нить их расположение и анатомию (рисунок 9). Небольшие перфоранты коагулируются с использованием биполярного коагулятора, широкие перфоранты клипируются и пересекают. Эндоскопическую диссекцию рекомендуется применять во всех случаях выявления перфорантного рефлюкса на фоне трофических расстройств, особенно при наличии открытой трофической язвы и мультиперфорантного сброса (обнаружение 3-х и более несостоятельных перфорантных вен). Частота осложнений после эндоскопического вмешательства на порядок ниже, чем после открытой субфасциальной перевязки.

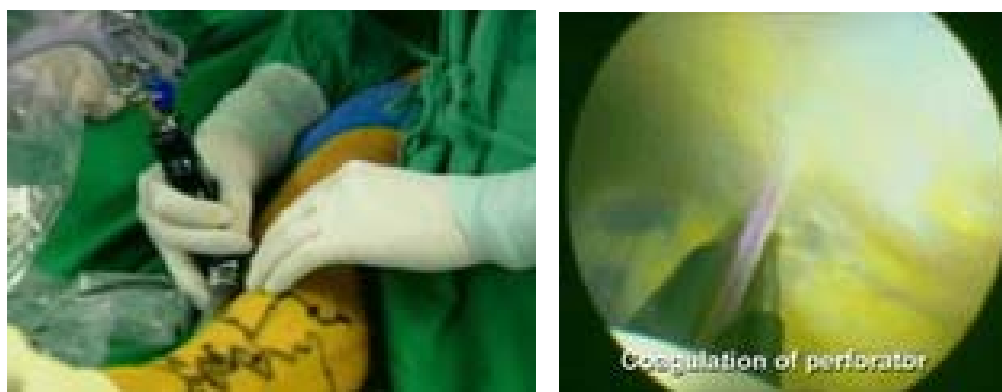


Рисунок 9 — Эндоскопическая диссекция перфорантных вен

Альтернативой перевязке (диссекции) перфорантов является их склерооблитерация (пенная ЭХО-склеротерапия).

Устранение варикозного синдрома

Второй задачей оперативного пособия при варикозной болезни является устранение варикозно трансформированных вен — притоков БПВ и МПВ. Для удаления варикозных вен было предложено множество способов.

В некоторых клиниках до сих пор практикуется *методика Нарата* — удаление вены через небольшие разрезы (1–2 см), осуществляемые через каждые 5–10 см вдоль всей проекции вены, через которые выделяет фрагменты вены. Главным недостатком метода Нарата является наличие большого числа разрезов и низкий косметический результат (рисунок 10).

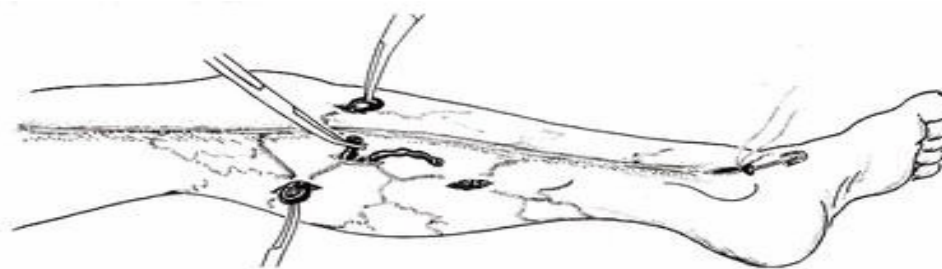


Рисунок 10 — Методика Нарата

Минифлебэктомия — удаление варикозно измененных притоков через миниатюрные проколы (1–2 мм), не требующие наложения швов и заживающие практически без рубца, с использованием специального набора инструментов (рисунок 11). На современном этапе развития флебологии минифлебэктомии явля-

ется ведущей методикой устранения варикозного синдрома, которая по косметическому эффекту ничуть не уступает своей альтернативе — компрессионной склеротерапии, однако требует меньших материальных и временных затрат (пациент полностью избавляется от заболевания в течение одной операции) [3].

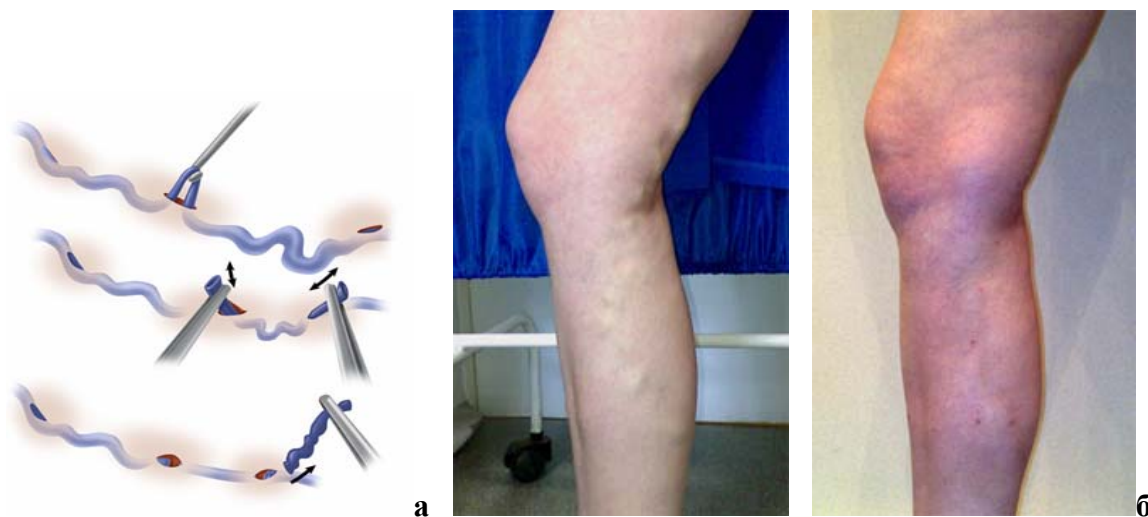


Рисунок 11 — Минифлебэктомия (а — методика, б — внешний вид до и после операции)

Альтернативой минифлебэктомии является **компрессионная склеротерапия**.

Склеротерапия заключается во введении специального раствора (склерозанта) в просвет сосуда. После введения склерозанта необходимо создать компрессию на склерозируемые сосуды с помощью эластичных бинтов или специального компрессионного трикотажа [1, 5, 7, 10].

На сегодняшний день существует множество методик склеротерапии. Современной и наиболее эффективной является техника «foam form», когда склерозант вводится в сосуд в пенообразном виде.

Это позволяет эффективно применять растворы с меньшей концентрацией и тем самым уменьшать риск возникновения возможных побочных реакций. Кроме этого увеличивается экспозиция склерозанта в сосуде, что позволяет получать наилучшие результаты (рисунок 12).

Применение ультразвукового сканера позволяет прицельно вводить склерозирующую пену в область венозных сбросов при несостоятельных перфорантах. При этом устраняются не только видимые вены, но и основные причины появления и прогрессирования варикозной болезни [8, 10].



Рисунок 12 — Foam-form склеротерапия

Внедрение инновационных технологий в клинику

С марта 2005 г. на базе Центра малоинвазивной и реконструктивной хирургии Гомельской центральной городской клинической больницы при лечении пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей используется индивидуальный подход с применением новых технологий с учетом их патогенетической обоснованности, радикальности, малой травматичности, косметичности и безопасности.

Всего пролечено 247 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в возрасте

от 16 до 76 лет (средний возраст составил 44,1 год). Дооперационное обследование, помимо клинических методов, включало ультразвуковую флебографию, при которой лоцировались и маркировались несостоятельные перфорантные вены. У 164 пациентов выполнена флебэктомия комбинированным способом (с длинным стриппингом стволов, ликвидацией перфорантного сброса с помощью операций Коккетта и эндоскопической субфасциальной диссекцией перфорантных вен (ЭСДПВ), минифлебэктомией), у 29 пациентов минифлебэктомия произведена как самостоятельная операция, у 25 сочеталась

со склеротерапией 0,5–1 % раствором этоксисклерола, у 29 пациентов склеротерапия выполнялась изолировано.

Выполнено 29 ЭСДПВ по поводу хронической венозной недостаточности на фоне варикозной болезни. В 22 случаях ЭСДПВ была выполнена на фоне трофических изменений кожи (СЕАР 4–6), из них у 5 пациентов имелись открытые язвы; у большинства больных отмечался мультиперфорантный сброс. Все операции выполнялись под перидуральной анестезией. В 4 случаях ЭСДПВ выполнено изолировано, в 25 выполнено комбинированное вмешательство: кроссэктомия, ЭСДПВ, стриппинг большой подкожной вены и минифлебэктомия варикозно измененных притоков. Больные выписаны на амбулаторное лечение на 4–7 сутки. Через 8 недель после операции трофические язвы зажили у 3 из 5 пациентов. В двух случаях нами отмечено расстройство чувствительности в зоне подкожного нерва. Гематомы по ходу большой подкожной вены наблюдались у 7 пациентов. Длительность пребывания в стационаре после минифлебэктомии составила 1–2 койко-дня, после чего пациенты продолжали находиться на амбулаторном лечении у хирурга 3–4 дня. Длительность пребывания в стационаре после склеротерапии — 1–2 часа. Осложнений не наблюдали.

В плане закупок медицинского оборудования на 2009 г. ожидается приобретение аппарата лазерного медицинского «Медиола-Эндо» (Фотэк ЛК-50) с длиной волны излучения 1,06 и 1,32 мкм, что позволит использовать его для эндовазальной лазерной коагуляции вен.

Заключение

Таким образом, оперативное пособие при варикозной болезни включает несколько этапов, которые могут быть выполнены с использованием разнообразных технических средств. Возможность применения того или иного метода определяется индивидуально для каждого пациента в зависимости от патогенетического типа развития варикоза. Несмотря на то, что ЭСДПВ и ЭВЛК является достаточно дорогостоящей и относительно трудоемкой процеду-

рой, ее эффективность, патогенетическая обоснованность и экономическая целесообразность в сочетании с операциями на подкожных венах очевидны. Применение минифлебэктомии и склеротерапии позволяет уменьшить объем и травматичность вмешательства, улучшить косметический эффект, сократить сроки реабилитации пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Золотухин, И. А. Флебосклерозирующее лечение варикозной болезни нижних конечностей / И. А. Золотухин, Т. А. Нитецкая // Флебологическая. — 1998. — № 8. — С. 2–7.
2. Караваева, П. А. Эндовазальная лазерная облитерация при варикозной болезни нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.44 / П. А. Караваева; Рос. гос. мед. ун-т. — М., 2008. — 25 с.
3. Константинова, Г. Д. Амбулаторное лечение больных варикозной болезнью вен нижних конечностей / Г. Д. Константинова, Т. В. Алекперова, Е. Д. Донская // Анналы хирургии. — 1996. — № 2. — С. 52–55.
4. Константинова, Г. Д. Флебология / Г. Д. Константинова, А. Р. Зубарев, Е. Г. Градусов. — М.: Видар-М, 2000. — 160 с.
5. Склерохирургия варикозной болезни / В. С. Савельев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1999. — № 1. — С. 23–25.
6. Савельев, В. С. Флебология. / под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
7. Феган, Дж. Варикозная болезнь. Компрессионная склеротерапия / Дж. Феган. — М., 1997. — 353 с.
8. Эхосклерооблитерация недостаточных перфорантных вен у больных с декомпенсированными формами хронической венозной недостаточности / А. И. Шиманко [и др.] // Флебологическая. — 2000. — № 12. — С. 6–7.
9. Яблоков, Е. Г. Хроническая венозная недостаточность / Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев. — М.: Изд-во «Берег», 1999. — 128 с.
10. Ermisch, E. Segmental sclerosing instead of stripping — an alternative in phlebology / E. Ermisch, U. Kaserberg // Phlebology. — 1995. — Vol. 1 — P. 561–563.
11. Kanter, A. Saphenofemoral incompetence treated by ultrasound-guided sclerotherapy / A. Kanter // Dermatol. Surg. — 1996. — Vol. 22(7). — P. 648–52.
12. Linton, R. R. The communicating veins of the lower leg and operative technic for their ligation / R. R. Linton // Ann. Surg. — 1938. — Vol. 107, № 4. — P. 583–593.
13. Nelzen, O. Prospective study of safety, patient satisfaction and leg ulcer healing following saphenous and subfascial endoscopic perforator surgery / O. Nelzen // Br. J. Surg. — 2000. — № 87. — P. 86–91.
14. Эндоскопические вмешательства при недостаточности перфорантных вен нижних конечностей / А. Pietravallo [и др.] // Флебологическая. — 2003. — № 19. — С. 5–12.
15. Pistorius, M. Chronic Venous Insufficiency / M. Pistorius // Angiology. — 2003. — Vol. 54, № 1. — P. 5–12.

Поступила 17.02.2009

УДК 616.366-002-089

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

А. В. Величко, З. А. Дундаров, В. В. Лин

Гомельский государственный медицинский университет

Объектом исследования являлись пациенты Гомельской областной клинической больницы. Всего в исследование включено 137 больных с различными формами острого холецистита (ОХ), проходивших лечение в Гомельской областной клинической больнице за период с 2006 по 2007 гг.

Ключевые слова: острый холецистит, морфометрия, сонография, хирургическая тактика.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL PRECONDITIONS FOR RATIONAL SURGICAL TACTICS OF TREATING PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS**A. V. Velichko, Z. A. Dundarov, V. V. Lin****Gomel State Medical University**

The object of the investigation were patients of the Gomel Regional Clinical Hospital. Totally, investigation covered 137 patients with various forms of the chronic cholecystitis who had been treated in the named hospital within 2006–2007.

Key words: acute cholecystitis, morphometry, sonography, surgical tactics.

Введение

Острый холецистит является одним из наиболее значимых острых заболеваний органов брюшной полости. За последние десятилетия во многих странах мира отмечается значительный рост заболеваемости как острыми, так и хроническими формами желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. В Гомельской области в 2008 г. было прооперировано 1039 пациентов по поводу острого холецистита и 1727 по поводу хронического. Увеличивается и гетерогенность клинических проявлений ЖКБ. Клиника заболевания варьирует от бессимптомного камненосительства до потенциально угрожающих жизни состояний. Отмечается тенденция к увеличению развития скрытых гнойно-деструктивных форм острого холецистита со скудной симптоматикой, что может быть связано мощной антибактериальной и многоцелевой инфузионной терапией, которые значительно изменяют клиническую картину заболевания, нивелируют острые проявления деструктивного холецистита, в том числе клинико-лабораторные признаки эндогенной интоксикации, создавая ложное впечатление о регрессивном течении заболевания [1, 2]. Это приводит к удлинению предоперационного периода, осложняет последствия оперативного вмешательства, увеличивая вероятность как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений.

На фоне быстрого регресса клинической симптоматики, в том числе болевого и интоксикационного синдрома, у таких пациентов в ходе отсроченного оперативного вмешательства отмечаются выраженные деструктивно-воспалительные изменения в зоне желчного пузыря (ЖП); и, как следствие, увеличивается риск конверсии и других осложнений [3].

Связь морфологических изменений в желчном пузыре с клинической картиной многие десятилетия вызывает интерес у исследователей во всем мире. Появление ультразвуковой диагностики позволило выделить целую группу пациентов, у которых наличие камней в желчном пузыре не сопровождается какой-либо значимой клинической симптоматикой [4]. Исследование, проведенное с целью объ-

яснить это явление, выявило значимо меньшую плотность нервных волокон в стенке ЖП у пациентов с бессимптомными камнями в ЖП, по сравнению с симптомными, еще меньшая плотность выявлялась при остром холецистите (ОХ) [5]. Сходный феномен был выявлен при остром аппендиците — в ходе острого воспаления количество нервных волокон в стенке червеобразного отростка прогрессивно снижается [6]. Патогенез боли при ЖКБ до конца не выяснен, однако существуют гипотезы, что выраженность болевого синдрома может зависеть от механического воздействия на нервные волокна и, следовательно, должна коррелировать с плотностью их расположения в стенке; а также от воздействия на нервные волокна провоспалительных медиаторов, образующихся в зоне воспалительного инфильтрата. Предполагаемой причиной, влияющей на эти показатели, является хроническое воспаление, ведущее к склерозированию и перестройке стенки ЖП. В доступной литературе данные о морфологии изменений в стенке ЖП при скрытых формах острого холецистита представлены недостаточно.

Исследование клинико-морфологических особенностей малосимптомных форм ОХ может помочь в понимании механизмов их развития, что будет полезным для выделения групп риска по развитию малосимптомных форм острого деструктивного холецистита и оптимизации тактики ведения таких пациентов.

Цель

Выявить клинико-морфологические особенности различных форм острого холецистита и разработать рациональную хирургическую тактику лечения больных с патологией желчного пузыря.

Материал и метод

В исследование включено 137 больных с различными формами острого холецистита, проходивших лечение в Гомельской областной клинической больнице за период с 2006 по 2007 гг. Мужчин было 21 (15,3 %), женщин — 115 (83,9 %). Средний возраст больных — 51,5 ± 4,5 лет. Всем больным в различные сроки от поступления была выполнена холецистэктомия

различных видов, проведенная после стандартного набора диагностических процедур. Нами было выделено 3 группы. Первую составили больные с острым холециститом, оперированные в срочном порядке ($n = 72$); во вторую вошли пациенты, поступившие для планового оперативного лечения по поводу хронического холецистита, у которых на основании интраоперационных данных и патолого-гистологического заключения были выявлены различные формы острого холецистита ($n = 35$); третья (контрольная группа) — лица с хроническим калькулезным холециститом ($n = 30$). В ходе исследования оценивались такие диагностические критерии, как: а) клинические данные: местные признаки воспаления (болезненность, напряженность в области правого подреберья, симптомы Мерфи, Ортнера, Кера); признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (повышение температуры тела более $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз более $12,0 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ у мужчин более 10 мм/ч , у женщин более 15 мм/ч , тахикардия более 90 в минуту, тахипноэ более 20 в минуту); б) данные ультразвукового исследования, указывающие на острый холецистит (утолщение стенки ЖП более 4 мм ; изменения структуры стенки — «двойной контур», слоистость, деформация; увеличение размеров желчного пузыря, наличие вклиненного камня в шейке ЖП; скопление жидкости в перивезикальном пространстве); в) данные, полученные в ходе операции: интраоперационные трудности; длительность оперативного вмешательства; характер оперативного вмешательства. Также учитывалась длительность пребывания больных в стационаре.

В морфологическое исследование включено 73 ЖП, полученных при холецистэктомии у пациентов, проходивших лечение по поводу острого или хронического калькулезного холецистита.

Все ЖП были разделены на три группы в зависимости от клинического течения заболевания.

Забор материала для исследования проводился из тела ЖП. Фиксация и получение срезов препаратов производились по стандартной

методике. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пирюфуксином по Ван-Гизону и импрегнировались серебром. С помощью морфометрической сетки Г. Г. Автандилова на 100 точек количественно оценивались следующие показатели: объемные соотношения эпителия и стромы (процентное соотношение, вся стенка принималась за 100%), клеточный состав собственной пластинки слизистой оболочки ЖП (лимфоциты, плазмоциты, эозинофилы, нейтрофилы), плотность нервных волокон (увеличение $100\times$) и расстояние ближайшего воспалительного инфильтрата до нервного волокна. Выраженность склероза оценивалась визуально в баллах: 1 — слабо выраженный, 2 — умеренно выраженный, 3 — выраженный.

Математическая обработка результатов исследования производилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows». Данные в тексте и в таблицах приведены в виде $M \pm m$ и $M (95\% \text{ДИ min; max})$ в зависимости от распределения данных. Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера в доверительном интервале более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. В случае ненормального распределения вариационного ряда достоверность различий оценивалась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей использовался критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $0,05$ и менее.

Результаты и обсуждение

Состояние больных первой группы оценивалось как среднетяжелое, реже тяжелое, второй и третьей — как удовлетворительное. В первой группе пациентов местные симптомы ОХ выявлены в $50,7\%$ случаев, признаки ССВР отмечены у $28,8\%$. При этом, местные симптомы ОХ во второй группе оказывались сомнительными. Признаки ССВР во второй группе составили $25,5\%$. Клинико-лабораторные показатели ССВР в первой и второй группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Признаки синдрома системного воспалительного ответа у больных в первой, второй и контрольной группах ($M \pm m$)

Признаки ССВО	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа
Т тела ($^{\circ}\text{C}$)	$37,03 \pm 0,4^*$	$36,7 \pm 1,8^{**}$	$36,8 \pm 0,04^{*,**}$
ЧСС (уд/мин)	$82,1 \pm 1,07$	$79,8 \pm 1,08$	$80,06 \pm 1,2$
ЧД (в мин)	$17,8 \pm 1,18$	$16,6 \pm 0,3$	$16,7 \pm 0,2$
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$)	$10,7 \pm 1,45^{*,***}$	$6,9 \pm 0,2^{***}$	$6,07 \pm 0,2^*$
СОЭ (мм/ч)	$28,02 \pm 2,06^*$	$21,57 \pm 2,05^{**}$	$12,8 \pm 1,6^{*,**}$

* Здесь и в таблицах 2, 3 достоверность различий показателей первой группы в сравнении с таковыми в контрольной группе, $p < 0,05$.

** Достоверность различий показателей второй группы в сравнении с таковыми в контрольной группе, $p < 0,05$.

*** Достоверность различий показателей первой группы в сравнении с таковыми во второй группе, $p < 0,05$.

Таблица 2 — Биохимические показатели сыворотки крови больных первой, второй и контрольной групп (M ± m)

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа
АлТ (моль/л)	74,9 ± 21,8*	69,4 ± 11,3**	36,4 ± 8,1*,**
АсТ (моль/л)	136,7 ± 63,2*	112,7 ± 43,1**	31,6 ± 6,2*,**
О. билирубин (мкмоль/л)	14,43 ± 1,56	17,3 ± 2,54	13,4 ± 1,9
Общий белок (г/л)	70,9 ± 1,39	66,2 ± 2,56	72,02 ± 0,9
Щел. фосфатаза (ед/л)	153,2 ± 37,45	144,1 ± 44,76	108,5 ± 7,78
Мочевина (моль/л)	10,7 ± 2,75*	11,7 ± 1,43**	5,9 ± 0,37*,**

Таблица 3 — Сонографические критерии острого холецистита у больных первой, второй и контрольной групп

Критерий	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа
Количество признаков	2,84 ± 0,1*	2,42 ± 0,14**	1,34 ± 0,08*,**

Как видно из таблиц, признаками синдрома системного воспалительного ответа, достоверно отражающими патологический процесс у больных в первой группе являются температура тела, количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов. Однако количество лейкоцитов во второй группе не отличается от контрольной.

Показатели общего билирубина, белка сыворотки крови и щелочной фосфатазы в первой и второй группах достоверно неотличимы от

таковых при сравнении с контрольной группой, не отражают степень воспалительных изменений стенки ЖП и имеют в данном случае прикладное значение. УЗ-признаки воспалительных изменений в желчном пузыре присутствовали как в первой (67,0 %), так и во второй (63 %) группах. Они наиболее достоверно отражают степень острого процесса в стенке ЖП у больных со «скрытой» формой острого калькулезного холецистита.



Рисунок 1 — Сонограмма желчного пузыря пациента первой группы



Рисунок 2 — Сонограмма желчного пузыря пациента второй группы

На представленных сонограммах как в первой так и во второй группах присутствуют признаки острого воспаления желчного пузыря: увеличение размеров, утолщение стенки с двойным ее контуром, наличие вклиненного в шейке конкремента.

Проведен морфометрический анализ. Количество лимфоцитов достоверно отличалось во всех группах: 1-я — 118,6 (95 % ДИ 86,2–150,9), 2-я — 175,8 (95 % ДИ 147,9–203,7), 3-я — 32,0 (95 % ДИ 29,5–34,5). Плазмочитов было больше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й ($p = 0,01$), что свидетельствует о преобладании хронического воспаления в этих группах. В первой

группе в инфильтрате преобладали нейтрофилы 235,9 (95 % ДИ 170,4–301,4), что было достоверно выше, чем во 2-й (9,5 (95 % ДИ 4,6–14,3)) и в 3-й (1,6 (95 % ДИ 0,9–2,3)) группах ($p < 0,0005$). Преимущественно нейтрофильный состав инфильтрата в 1-й группе и лимфоцитарно-плазмочитарный во 2-й, отчасти, может объясняться сроками оперативного вмешательства. Во 2-й группе оно проводилось в так называемом «холодном» периоде, и, в среднем, до 4–8 дней было потрачено на попытку купирования приступа. При морфометрическом анализе микропрепаратов, одним из признаков, выделявшим 2-ю группу от других, была выраженная эозино-

фильная реакция (105,9 (95 % ДИ 75,7–136,2)), что было достоверно ($p < 0,0005$) выше по сравнению с 1-й (15,8 (95 % ДИ 11,7–19,9)) и со 2-й (4,5 (95 % ДИ 2,2–6,9)) группами. Такая карти-

на также может отчасти объясняться сроками оперативного вмешательства, а также свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе, несмотря на интенсивную терапию.



Рисунок 3 — Эозинофильная реакция в трех группах

Соотношение эпителия и стромы в 1-й группе составили 17,4 (95 % ДИ 14,4–20,2) и 82,8 (95 % ДИ 80,0–85,6), во 2-й — 15,0 (95 % ДИ 13,1–16,9) и 85,0 (95 % ДИ 83,1–86,9), в 3-й 9,3 (95 % ДИ 8,4–10,2) и 91,2 (95 % ДИ 89,8–92,6) соответственно; между 2 и 3 группами различия были статистически значимыми ($p < 0,0005$). Поскольку провоспалительные медиаторы и продукты жизнедеятельности микроорганизмов из просвета ЖП в общий кровоток всасываются

через эпителий, обеспечивая общие проявления воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и т. д.), меньшая доля эпителия во второй группе косвенно может объяснять слабую выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома у этих пациентов.

Склероз был значительно выражен во второй группе ($2,33 \pm 0,12$) по сравнению с первой ($1,47 \pm 0,09$), различия статистически значимы (рисунок 4).

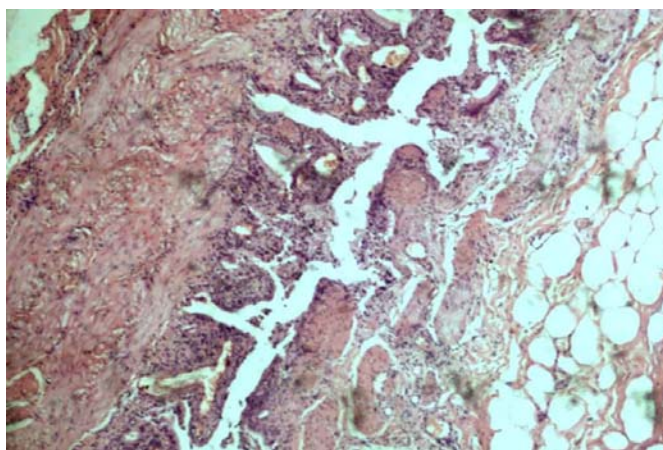


Рисунок 4 — Склеротические изменения в стенке желчного пузыря во второй группе. Ув. 400

Плотность нервных волокон в первой группе ($2,40 \pm 0,38$) была выше по сравнению со второй — $1,77 \pm 0,17$, что может объяснять меньшую выраженность и скорейшее купирование болевого синдрома у пациентов во 2-й группе. В третьей группе плотность нервных волокон составила $4,47 \pm 0,27$, что значимо отличалось как от первой, так и от второй групп. Расстояние ближайшего воспалительного инфильтрата до нервных волокон в первой группе ($1,14 \pm 0,17$)

отличалось от второй ($3,79 \pm 0,66$) и третьей ($4,22 \pm 0,36$) ($p < 0,005$) (рисунок 5).

Волокна соединительной ткани в избытке образующиеся при длительном существовании хронического воспаления в стенке ЖП могут отдалять нервные волокна от кровеносных сосудов и, соответственно, от формирующихся воспалительных инфильтратов, препятствуя реализации воспалительного механизма боли, что подтверждается клинической симптоматикой в соответствующих группах.

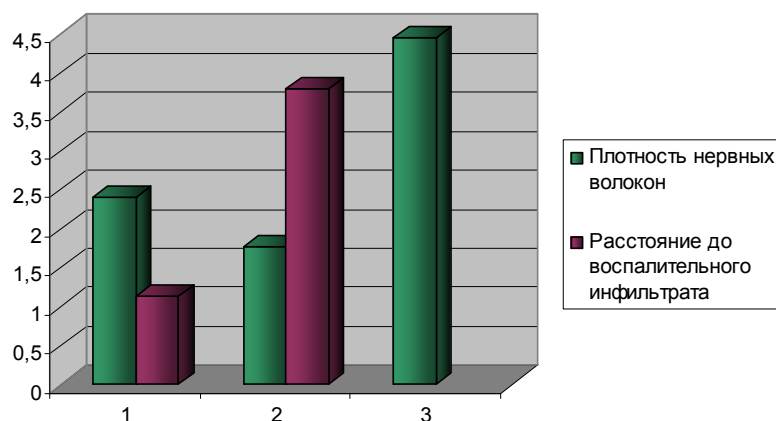


Рисунок 5 — Особенности иннервации стенки желчного пузыря

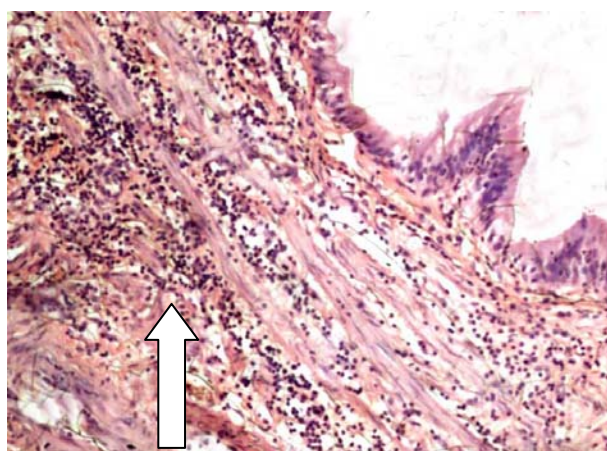


Рисунок 6 — Воспалительный инфильтрат в стенке желчного пузыря во второй группе. Ув. 400

Проанализировав длительность оперативного вмешательства, получена прямая корреляционная связь со степенью выраженности воспалительного процесса в стенке желчного пузыря. Так, у больных первой группы, где воспалительный процесс в желчном пузыре и паравезикально был выражен значительно, но имел «рыхлый» характер, длительность оперативного пособия была достоверно короче ($55,8 \pm 1,9$ мин), нежели у пациентов второй группы ($92,8 \pm 5,3$ мин), $p < 0,05$. Плотный инфильтрат в шейке желчного пузыря на фоне острого его воспаления у больных второй группы значительно осложнял оперативное вмешательство, создавая предпосылки для конверсии. Так, конверсии во второй группе больных были выполнены в 22,9 % случаев (в 5,7 % из мини-доступа в традиционный лапаротомный и в 17,1 % из лапароскопического в лапаротомный).

Выводы

1. Причиной возникновения скрытых форм острого деструктивного холецистита является предшествующее хроническое воспаление ЖП, ведущее к склерозированию и перестройке его стенки, атрофии эпителия, уменьшению коли-

чества нервных волокон и отдалению их от воспалительного инфильтрата.

2. К развитию гнойно-деструктивных форм острого холецистита с выраженным воспалительным перипроцессом и скудной клинико-лабораторной симптоматикой приводит удлинение сроков консервативного лечения пациентов с этой патологией.

3. Основными критериями, позволяющими дифференцировать скрытый деструктивный процесс в желчном пузыре от хронического воспаления, являются анамнез, повышение уровня трансаминаз и мочевины, данные динамической сонографии.

4. При выявлении вклиненного камня в шейке желчного пузыря, увеличения его размеров, утолщения стенки, изменения ее структуры — «двойной контур», слоистость, деформация, следует устанавливать показания к срочному оперативному лечению.

5. При выявлении скрытых форм деструктивного холецистита, оперативное лечение целесообразно выполнять из минилапаротомного доступа, что уменьшает количество интраоперационных осложнений и количество конверсий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Быков, А. В. Активная хирургическая тактика у пожилых больных с острым холециститом / А. В. Быков, А. Ю. Орешкин, С. Ф. Захаров // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. — № 1. — С. 92–93.
2. Мараховский, Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю. Х. Мараховский // *Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*. — 2003. — № 1. — С. 81–88.
3. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: meta analysis / С. Papi [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2004. — Vol. 99(1). — P. 156–157.
4. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study / T. Berhane [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 2006. — № 41. — P. 93–101.
5. Hennig, R. Association between gallstone-evoked pain, inflammation and proliferation of nerves in the gallbladder: a possible explanation for clinical differences / R. Hennig // *Scand J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 42(7). — P. 878–884.
6. Neuroimmune appendicitis / P. Di Sebastiano [et al.] // *Lancet*. — 1999. — № 354. — P. 461–466.

Поступила 06.02.2009

УДК 616.45 – 006: 616.12 – 008.331.1 – 07

**СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ**

С. В. Кудласевич¹, М. Г. Русаленко¹, А. В. Рожко¹, Т. В. Мохорт²

**¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проблема симптоматических гипертензий при первичном гиперальдостеронизме продолжает быть актуальной и приобретает все большую значимость для клиницистов. В статье приведены современные данные по клинике, дифференциальной диагностике и методам лечения заболевания.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, идиопатический гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, диагностика.

SYMPTOMATIC HYPERTENSIONS AT PRIMARY HIPERALDOSTERONISM

S. V. Kudlasevich¹, M. G. Rusalenko¹, A. V. Rozko¹, T. V. Mokhort²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Belarussian State Medical University, Minsk

The problem of symptomatic hypertension at primary hiperaldosteronism continues to be urgent and becomes more and more important for the clinicians. Present-day data on the clinical picture, differential diagnostics and treatment methods of the disease are presented in the article.

Key words: primary hiperaldosteronism, idiopathic hiperaldosteronism, arterial hypertension, diagnosis.

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии (АГ) развиваются при повреждении органов или систем, принимающих прямое или опосредованное участие в регуляции уровня артериального давления (АД). В структуре заболеваний, сопровождающихся повышением АД, вторичные АГ составляют 25–35 %, из них 15–25 % приходится на АГ надпочечникового генеза. При развитии вторичных форм АГ устранение этиологического или ведущего патогенетического фактора часто приводит к нормализации либо к заметному понижению АД [1, 2]. Основное значение в патогенезе вторичных АГ принадлежит гиперфункции коркового или мозгового слоев надпочечников. При этом в большинстве случаев развивается тяжелая АГ, зачастую трудно корригируемая гипотензивными препаратами. Симптоматика заболевания, вызванного поражением

определенной надпочечниковой структуры не всегда бывает классической и ярко выраженной, иногда сопровождается неопределенными жалобами, что затрудняет возможность заподозрить у пациента АГ вторичного генеза. Трудность диагностики также связана с необходимостью проведения специальных исследований, доступность которых ограничена, что лимитирует адекватность лечебных мероприятий.

Если до недавнего времени считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией, то в настоящее время благодаря широкому использованию лучевых методов диагностики, резко увеличилась частота выявляемых опухолей различных органов [3]. Часть таких образований локализуется в надпочечнике и в большинстве случаев является опухолями, исходящими либо из коркового, либо мозгового его слоев [4, 5]. Среди опухолей

надпочечников выделяют гормонально неактивные (инсенденталомы) и гормонально-активные опухоли. С развитием диагностических технологий, позволяющих верифицировать субклинические формы надпочечниковых дисфункций, в большинстве случаев выявляется их гормональная активность. Поэтому даже при небольших размерах опухолей возможно развитие различных эндокринных расстройств.

Целью настоящей публикации является освещение проблемы диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма — одной из наиболее часто встречающихся форм вторичной артериальной гипертензии.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — заболевание, которое характеризуется избыточной продукцией альдостерона, при котором его секреция полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензин-альдостеронной системе (РААС), что обуславливает развитие низкорениновой гипокалиемической АГ. По современным представлениям, распространенность ПГА составляет от 0,4 до 15 % всех АГ и от 4 до 30 % от вторичных (симптоматических) АГ [1, 2, 6, 7, 8]. При этом частота выявления ПГА существенно выросла в 4–10 раз за последние 10–20 лет, что обусловлено возможностью лабораторной и топической диагностики.

Известно, что альдостерон — минералокортикоид, который преимущественно синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона. Регуляция уровня альдостерона осуществляется с помощью трех основных механизмов: РААС, уровнями калиемии и АКТГ. При снижении почечного кровотока и уменьшении поступления натрия в почечные каналцы происходит активация РААС. В результате в почечный кровоток выделяется большое количество ренина, что приводит к образованию ангиотензина I, который в почках и периферических тканях превращается в ангиотензин II под действием пептидилпептид-гидролазы («превращающего» фермента), который стимулирует секрецию альдостерона клубочковым слоем коры надпочечников. Гипертензивное действие альдостерона связано с его влиянием на минеральный обмен. Так, гормон усиливает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных почечных каналцах и уменьшает обратное всасывание ионов калия. В результате этого уменьшается выделение натрия с мочой и увеличивается выведение калия. В процессе реабсорбции натрия пассивно возрастает и реабсорбция воды. При ПГА под влиянием альдостерона увеличивается объем внутрисосудистой жидкости и повышается уровень артериального давления. Характерной особенностью заболевания является развитие низкорениновой артери-

альной гипертензии, так как при повышении секреции альдостерона активность ренина плазмы снижается из-за задержки натрия в организме [9].

Уровень альдостерона плазмы и ренина зависят и от времени суток их определения. R. Gordon и соавторы (1966) установили четкую циркадную зависимость активности ренина плазмы (АРП), которая постепенно снижается в дневные часы с минимумом в 16 ч и повышается в ночное время с максимумом в 8 ч. В последующих исследованиях подтверждено, что максимум АРП и содержания альдостерона приходится на ночные и утренние часы [10, 11]. Однако большинство авторов полагают, что секреция ренина и альдостерона существенно не изменяется в дневные и вечерние часы. Существует точка зрения, что эндогенный циркадный ритм АРП обусловлен степенью ответа организма на внешние воздействия (перемена положения тела). Тем не менее, доминантным модулятором суточного ритма альдостерона является суточный профиль секреции АКТГ, максимальная секреция которого отмечена в ночной период. В это время суток АКТГ является мощным стимулятором секреции альдостерона, а в дневные часы дополнительным регулятором является РААС [12]. Циркадные ритмы АРП ангиотензина-II и альдостерона зависят также от активности симпатической части ВНС, контролирующей процессы высвобождения этих гормонов [13].

Ионы калия непосредственно влияют на корковое вещество надпочечников, независимо от системы ренин-ангиотензин, так гипокалиемия подавляет продукцию альдостерона. Пероральная нагрузка калием у здорового человека увеличивает секрецию и экскрецию альдостерона, а также его уровень в плазме крови [12].

Основными низкорениновыми формами АГ на фоне гиперальдостеронизма являются [6]:

- первичный гиперальдостеронизм (альдостерома или карцинома коры надпочечников);
- идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- первичная (преимущественно односторонняя) гиперплазия коры надпочечников;
- гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами (семейный гиперальдостеронизм типа I).

Наиболее важное клиническое значение имеют альдостеронпродуцирующая аденома (АПА), частота которой составляет, по разным данным, от 40 до 80 %, и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), который встречается в 20–60 % наблюдений [2, 14].

Клинически гиперальдостеронизм проявляется артериальной гипертензией различной степени (частота ее достигает 75–98 %), симптомами, характерными для гипокалиемии (мы-

шечная слабость, судорожный синдром, парестезии — 38–75 %), почечным синдромом (полиурия, полидипсия), зарегистрированным в 50–70 % случаев [15]. Гипокалиемия может быть умеренной и длительно оставаться практически бессимптомной. ЭКГ-признаки гипокалиемии проявляются в виде снижения сегмента ST, изменения амплитуды, конфигурации зубца T, удлинения электрической систолы. В клинике преобладают нарушения ритма в виде желудочковой экстрасистолии, усугубляющиеся на фоне приема диуретиков. Следует заметить, что в последнее время манифестная гипокалиемия при ПГА встречается сравнительно редко, поэтому низкий уровень калия не всегда следует избирать за надежный критерий гиперальдостеронизма. Особое внимание в скрининге пациентов для выявления данного заболевания заслуживают больные со стойкой АГ, малоэффективной по отношению к гипотензивной терапии, лица молодого возраста, имеющие в анамнезе повышение АД. Такие пациенты подлежат целенаправленному обследованию на гиперальдостеронизм.

К сожалению, на сегодняшний день опубликованы относительно немногочисленные исследования, посвященные результатам изучения особенностей течения АГ при ПГА. Так, было установлено (исследование включало 46 пациентов), что у большинства больных с АПА нарушен суточный ритм АД — преобладают пациенты с недостаточной степенью ночного снижения (СНС) — non-dipper — и устойчивым повышением АД в ночные часы (night-peaker). При ИГА СНС достаточная, что соответствует эссенциальной гипертензии [16]. Недостаточная СНС, как известно, определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, своевременная дифференциальная диагностика АПА и ИГА важна для определения тактики ведения больных.

Лабораторное подтверждение диагноза первичного гиперальдостеронизма основывается на исследовании:

- уровня электролитов плазмы;
- концентрации альдостерона плазмы (КАП);
- активности ренина плазмы.

Для более точной лабораторной диагностики необходимо за 2 недели до исследования отменить прием диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов. Также следует помнить о ряде условий, необходимых для забора крови на калий: забор проводится до того, как больной поднялся утром с постели, не допускается длительное наложение жгута, кровь необходимо отцентрифугировать в течение 20 мин. При исследовании уровня электролитов следует обратить внимание на повышенное содер-

жание ионов натрия в крови и уменьшение их экскреции с мочой, а также щелочную реакцию мочи при гиперальдостеронизме. При исследовании гормонального спектра отмечается повышение концентрации альдостерона плазмы (КАП), понижении активности ренина плазмы (АРП). Далее определяется соотношение (индекс) КАП/АРП. Если индекс КАП/АРП составляет более 50, диагноз ПГА правомочен [1]. Однако однократное исследование уровня альдостерона и АРП недостаточно для диагностики альдостеромы, т. к. повышение КАП и снижение АРП характерны и для ИГА. Для дифференциальной диагностики альдостеромы и ИГА проводится ортостатическая проба. При этом КАП и АРП определяется лежа и после 4-часовой ходьбы. Проба положительная, если КАП в ортостазе снижается, не изменяется или повышается не более чем на 30 % от исходного уровня, а АРП не повышается. Положительная проба свидетельствует об АПА [16].

На втором этапе диагностического поиска после лабораторного подтверждения диагноза проводится топическая диагностика с использованием УЗИ, КТ, МРТ. Ультразвуковая диагностика альдостером часто бывает затруднена, так как в большинстве случаев размер их не превышает 8–20 мм. Значительно улучшает диагностику опухолей надпочечников использование рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Минимальная величина опухоли, определяемая этим методом составляет от 0,5 до 1,0 см [17]. Данным методом можно определить топографию надпочечников, его структуру, величину. С начала 80-х гг. XX в. в клинической практике появился принципиально новый метод диагностики — магнитно-резонансная томография (МРТ). К основным достоинствам МРТ относятся неинвазивность, безвредность, трехмерный характер получения изображений. МРТ признается методом выбора для визуализации надпочечников. Используя МРТ возможно, в ряде случаев, разграничить рак и аденому. Более четкую визуализацию границ новообразования, его структуры и взаимоотношения с окружающими органами и сосудистыми структурами можно получить при проведении МРТ с повышенным контрастированием. Также метод обеспечивает возможность обнаружения сращений и прорастаний, что позволяет использовать его для динамического наблюдения с целью выявления рецидивов и метастазирования. Однако, несмотря на использование различных инструментальных методов, точный диагноз, особенно при гормональнонеактивных опухолях, позволяет установить лишь морфологическое исследование, которое возможно при исследовании материала, полученного при аспирационной тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ или КТ [18, 19]. Точность метода равняется 80–90 %.

Однако при гормональноактивных опухолях выполнение биопсии чревато развитием криза [20].

При необходимости прибегают к определению уровня секреции альдостерона путем селективной флебографии надпочечниковых вен с «позажным» забором крови. Исследование проводят для сравнительной оценки секреторной активности надпочечников, топической диагностики односторонних новообразований надпочечников, выявления локализаций метастазов гормонально-активных опухолей.

У большинства исследователей не вызывает сомнения, что при наличии АПА показано хирургическое лечение — односторонняя адреналэктомия с опухолью [2, 8]. При невозможности оперативного лечения больных с АПА (отказ от операции, наличие тяжелой сопутствующей патологии) проводится консервативное лечение. Консервативная терапия проводится конкурентным антагонистом альдостерона — спиронолактоном (до 250–300 мг в сутки), после достижения гипотензивной цели дозу уменьшают до 100 мг в сутки. Однако даже при назначении больших доз препарата не всегда удается стабилизировать уровень АД. Также при длительном применении спиронолактона проявляется нежелательный антиандрогенный эффект, в связи с чем у мужчин может снизиться либидо и возникнуть гинекомастия, а у женщин — мастодиния и менструальные расстройства. Сегодня все больше авторов сходятся во мнении, что для консервативной терапии ПГА необходим комбинированный прием гипотензивных препаратов. Опубликованы результаты исследований, где была показана эффективность комбинации спиронолактона и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с АПА, а у больных с ИГА в комплексной терапии эффективны ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов [16]. В то же время оперативное лечение у пациентов с ИГА не приводит к желаемым результатам. Чаще эти пациенты в послеоперационном периоде продолжают нуждаться в гипотензивной терапии. Показанием к односторонней адреналэктомии при ИГА считают резистентность АД к комбинированной гипотензивной терапии высокими дозами препаратов при наличии признаков функционального доминирования одного из надпочечников (по данным селективного забора крови из надпочечниковых вен) [15].

Таким образом, проблема симптоматических артериальных гипертензий надпочечникового генеза не теряет актуальности, а приобретает все большую значимость. Ввиду того, что ПГА встречается у молодых, трудоспособных людей, часто влечет за собой снижение трудоспособности и даже инвалидизацию, необходима

крайняя настороженность терапевтов, эндокринологов, кардиологов в группах пациентов повышенного риска в отношении гиперальдостеронизма. Такие больные подлежат углубленному обследованию для исключения вторичной гипертензии. Следует помнить, что своевременная диагностика позволяет вовремя найти правильный подход к лечению и избежать фатальных осложнений заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Павленко, А. К. Диагностика первичного гиперальдостеронизма / А. К. Павленко, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 15–25.
2. Gordon, R. D. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? / R. D. Gordon, M. Stowasser, J. C. Rutherford // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25. — P. 941–947.
3. Ветшев, П. С. Инциденталомы надпочечников / П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов, В. А. Синатулина // Проблемы эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 42–46.
4. Arguophilic nucleolar organizer region in endoscopically obtained biopsy tissue: A useful predictor of nodal metastasis and prognosis in carcinoma of the stomach / Y. Kakeji [et al.] // J. Am. College of Surgeons. — 1996. — Vol. 182, № 6. — P. 482–487.
5. Fibrillarlin: a new protein of the nucleolus identified by autoimmune sera / R. Z. Ochs [et al.] // Biol. Cell. — 1985. — Vol. 54 — P. 123–134.
6. Шхвацабая, И. К. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия / И. К. Шхвацабая, Н. М. Чихладзе. — М.: Медицина, 1984. — 136 с.
7. Fardella, C. E. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology / C. E. Fardella, L. Mosso, C. Gomez-Sanchez // Clin. Endocrinol Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1863–1867.
8. Lim, P. O. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population / P. O. Lim, E. Dow, G. Brennan // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14. — P. 311–315.
9. Torpy, D. Hyper- and hypo-aldosteronism / D. Torpy, C. A. Stratakis, G. P. Chrousos // Vitam. Horm. — 1999. — Vol. 46. — P. 177–216.
10. Cugini, P. Effect of captopril on circadian rhythm of RAAS / P. Cugini, C. Leticia, D. Scavo // Cronobiologia. — 1988. — Vol. 15. — P. 229–231.
11. Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man / S. L. Lightman [et al.] // J. Clin. Endocrinology. — 1981. — Vol. 14. — P. 213–223.
12. Effect of awaking on aldosterone / M. Follenius [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 1992. — Vol. 15. — P. 475–478.
13. Dopaminergic regulation of circadian rhythm of blood pressure, renin and aldosterone in essential hypertensive patients / J. R. Sowers [et al.] // Cardiovasc. Res. — 1982. — Vol. 16. — P. 317–323.
14. Foo, R. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis and management / R. Foo, K. M. Shaughnessy, M. G. Brawn // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 941–947.
15. Диагностика и хирургическое лечение артериальных гипертензий надпочечникового генеза / П. С. Ветшев [и др.] // Хирургия. — 2001 — № 1. — С. 33–40.
16. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма / П. С. Ветшев [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 6. — С. 18–26.
17. Бондарь, Ю. С. Феохромоцитома злокачественного течения с множественными тромбозомболическими проявлениями / Ю. С. Бондарь, Л. Н. Котова, С. В. Кулагин // Probl. Endocrinol. — 1988. — Т. 34, № 5. — С. 43–45.
18. Gajewski, T. F. Apoptosis meets signal transduction: elimination of BAD influence / T. F. Gajewski, C. D. Thompson // Cell. — 1996. — Vol. 87. — P. 589–592.
19. Patel, T. Apoptosis and hepatobiliary diseases / T. Patel, G. J. Gores // Hepatol. — 1995. — Vol. 21. — P. 1725–1741.
20. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм / Л. А. Фромен [и др.] // Медицина. — 1985. — № 1. — С. 11–34.

УДК 616.379-008.64-08

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**М. Г. Русаленко^{1,2}¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель²Гомельский государственный медицинский университет

Представлен анализ выявления психологических, социальных и медицинских аспектов качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Показана зависимость уровня качества жизни от степени тяжести заболевания, воздействия лечебных мероприятий и медико-социальных факторов, отражающая субъективную оценку состояния своего здоровья в результате лечения или воздействия болезни.

**SOCIAL AND MEDICAL ASPECTS OF QUALITY OF LIFE
AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**M. G. Rusalenko^{1,2}¹The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology²Gomel State Medical University

Present the analysis of revealing of psychological, social and medical aspects quality of life at patients with Type 1 Diabetes. There has been shown the dependence quality of life standards, reflecting the subjective estimation of health status as a result of treatment or disease influence, from disease severity, influence of remedial measures and social factors.

Введение

Сахарный диабет (СД) с каждым годом приобретает все большее медико-социальное значение для здравоохранения большинства стран мира ввиду постоянного роста заболеваемости [1]. Наиболее тяжелой формой диабета является СД 1 типа (СД 1), характеризующийся тяжестью течения, пожизненной заместительной терапией инсулином и, несмотря на это, приводящий к развитию необратимых осложнений, в результате снижая качество и продолжительность жизни больных [2–6]. Положительные результаты DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) по улучшению показателей метаболического контроля диабета при интенсифицированной инсулинотерапии не обеспечивают адекватного управления СД 1. Поддержание гликемии на уровне, максимально приближенном к нормальным, требует от пациента постоянного внимания и динамичного поведения, что влечет за собой изменения его качества жизни (КЖ) [7, 8]. В современной научной литературе наблюдается тенденция к определению КЖ, зависящего от состояния здоровья (HRQL), которое включает в себя оценку физической активности, психологического состояния, социального статуса и ряд других. В ряде исследований по КЖ при СД отмечается высокая значимость психологического фактора в субъективной оценке уровня гликемии. Так, выявлен высокий процент тревожности (9–19 %) и нарушений поведения (12–20 %) у молодых пациентов с СД 1,

четко установлена связь между депрессией и диабетом, последующими осложнениями и контролем гликемии [9, 10, 11]. В реальной практике значительная часть таких пациентов с позиций оценки психологического статуса остаются необнаруженными и нелечеными [12]. Раннее выявление и коррекция психологической реакции людей, столкнувшихся с тяжелым недугом — основная задача мультидисциплинарной команды здравоохранения любой страны. Именно поэтому СД 1 в настоящее время следует рассматривать не только со стороны имеющих осложнения и ограничений социальных функций, но и с позиции ухудшения КЖ.

Целью данного исследования является количественная оценка влияния медико-социальных факторов и метаболического контроля над заболеванием на качество жизни больных СД 1.

Материал и метод

В работе использована специально разработанная анкета, включающая паспортные данные, вопросы по месту проживания, уровню образования, работоспособности, длительности диабета, частоте самоконтроля, гипогликемиям, дозам инсулина и т. д. В исследование методом случайной выборки включено 392 пациента (184 мужчин и 208 женщин). Возраст больных составил в среднем $36,20 \pm 13,35$ года (от 14 до 72 лет), длительность заболевания в среднем — $13,20 \pm 9,41$ года (от 0 до 48 лет).

Уровень HbA_{1c} определялся с помощью биохимического анализатора «ARCHITECT с 8000», Abbot, США (нормальное значение 4–6 %).

КЖ оценивалось с применением общего опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health-Survey, автор — J. E. Ware, США, 1993), состоящего из 36 вопросов, формирующих 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ) [13]. Результаты представле-

ны в виде оценок в балах по 8 шкалам — более высокая оценка указывает на лучшее КЖ.

Статистический анализ данных исследования проведен с помощью прикладной компьютерной программы «Statistica 6,0», данные представлены в формате $M \pm \delta$.

Результаты и их обсуждение

Для анализа исследуемые были разделены на возрастные группы (схема ВОЗ, А. М. Мерков, Л. Е. Поляков, 1974).

Таблица 1 — Характеристика больных (возрастно-половой состав, ИМТ, длительность заболевания)

Группы больных	К-во (n)	Пол (муж/жен)	Средний возраст, лет	Длительность заболевания, лет
			M ± δ	
Подростки (14–17,9 лет)	26	11/15	16,06 ± 1,32	6,88 ± 4,33
Юноши/девушки (18–30 лет)	128	56/72	23,98 ± 3,69	10,13 ± 6,54
Молодые (31–45 лет)	139	72/67	38,57 ± 4,42	12,86 ± 8,59
Зрелые (46–60 лет)	88	42/46	52,39 ± 4,08	18,85 ± 11,27
Пожилые (60 лет)	11	3/8	66,62 ± 3,44	22,82 ± 11,88
Всего	392	184/208	36,20 ± 13,35	13,20 ± 9,41

Для сравнения показателей КЖ больных СД 1 со здоровой популяцией была протестирована группа сравнения — 100 практически здоровых

человек, соответствующих основной группе по полу и возрасту. Показатели КЖ больных СД 1 и группы сравнения представлены на рисунке 1.

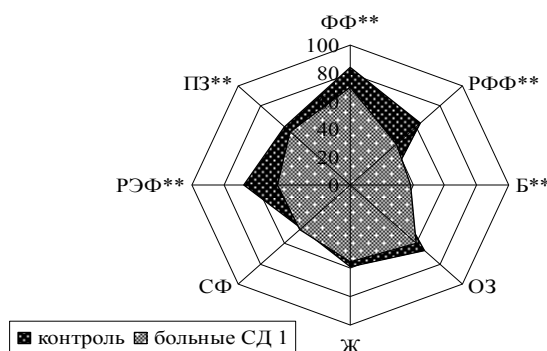


Рисунок 1 — Чувствительность шкал SF-36 у больных и в группе сравнения: ** p < 0,0001

По данным SF-36, установлено значительное снижение показателей ФФ ($69,65 \pm 27,46$; $p < 0,0001$), РФФ ($42,31 \pm 40,75$; $p < 0,0001$), РЭФ ($45,53 \pm 40,95$; $p < 0,0001$) и ПЗ ($53,82 \pm 9,30$; $p < 0,0001$) у больных СД 1 в отличие от группы сравнения. Уровень шкалы Ж ($54,59 \pm 13,72$; $p = 0,074$) имел тенденцию к ухудшению у больных СД 1, а шкала Б ($24,34 \pm 24,37$; $p < 0,0001$) была ниже у здоровых. По показателю СФ группы значимо между собой не различались.

Определенный интерес представляет анализ зависимости показателей КЖ от метаболического контроля над диабетом, включающего в себя частоту самоконтроля и гипогликемических реакций в месяц, потребность в инсулинах (МЕ/кг массы тела), степень компенсации, выраженную в уровне HbA1c в различных возрастных группах пациентов с СД 1. Максимальные

(MAX) и минимальные (MIN) средние цифры шкал SF-36, соответствующие той или иной возрастной категории, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при сравнении возрастных групп между собой, минимальный самоконтроль ($10,73 \pm 12,44$; $p < 0,001$), потребность в инсулине ($0,62 \pm 0,23$; $p < 0,001$) и степень компенсации диабета, выраженную в уровне HbA1c ($8,15 \pm 1,34$; $p < 0,001$), показывает группа пациентов с СД 1 старше 60 лет. По КЖ в целом показатели шкал ФФ ($32,73 \pm 21,84$; $p < 0,001$), РФФ ($15,91 \pm 30,15$; $p < 0,001$), СФ ($34,45 \pm 12,52$; $p < 0,001$), РЭФ ($12,09 \pm 30,79$; $p < 0,001$) и ПЗ ($48,73 \pm 13,44$; $p < 0,001$) минимальны у пожилых больных. Высокая интенсивность болевого синдрома ($52,74 \pm 22,32$; $p < 0,001$) и тенденция к снижению ОЗ ($52,45 \pm 12,21$; $p = 0,161$) отмечена в возрастной категории зрелых

(46–60 лет) исследуемых. При максимальных показателях самоконтроля ($34,50 \pm 21,09$ измерений в месяц) и потребности в инсулине ($10,77 \pm 1,85$ МЕ/кг) группа подростков имеет

худшие показатели компенсации ($HbA1c$ — $10,77 \pm 1,85\%$) и при этом максимальные показатели РФФ ($66,35 \pm 35,31$; $p < 0,001$) и РЭФ ($60,31 \pm 35,37$; $p < 0,001$).

Таблица 2 — Показатели КЖ и метаболического контроля в возрастных категориях

Шкала SF-36	MAX	Возрастная группа	MIN	Возрастная группа	P
Частота измерений, в месяц	$34,50 \pm 21,09^*$	Подростки	$10,73 \pm 12,44$	Пожилые	0,001
Частота гипогликемий, в месяц	$7,18 \pm 5,86$	Пожилые	$3,58 \pm 4,43$	Подростки	0,061
Доза инсулина, МЕ/кг	$1,02 \pm 0,32^*$	Подростки	$0,62 \pm 0,23$	Молодые	0,001
HbA1c, %	$10,77 \pm 1,85^*$	Подростки	$8,15 \pm 1,34$	Пожилые	0,001
ФФ	$84,57 \pm 17,16$	Юноши/девушки	$32,73 \pm 21,84^*$	Пожилые	0,001
РФФ	$66,35 \pm 35,31$	Подростки	$15,91 \pm 30,15^*$	Пожилые	0,001
Б	$52,74 \pm 22,32^*$	Зрелые	$22,38 \pm 22,46$	Подростки	0,001
ОЗ	$59,82 \pm 14,42$	Пожилые	$52,45 \pm 12,21$	Зрелые	0,161
СФ	$45,60 \pm 12,61$	Зрелые	$34,45 \pm 12,52^*$	Пожилые	0,017
РЭФ	$60,31 \pm 35,37^*$	Подростки	$12,09 \pm 30,79$	Пожилые	0,001
ПЗ	$55,31 \pm 8,46$	Юноши/девушки	$48,73 \pm 13,44^*$	Пожилые	0,001

* Достоверность различий максимальных и минимальных показателей в возрастных группах ($p < 0,001$)

Зарубежные исследования КЖ больных СД 1 указывают на различия по половому признаку, которые начинают проявляться с 15-летнего возраста: так, девочки более чувствительны, а мальчики

более устойчивы к возникновению депрессивных состояний [14]. Мы представляем сравнительную оценку показателей КЖ мужчин и женщин (рисунок 2) больных СД 1 группы сравнения.

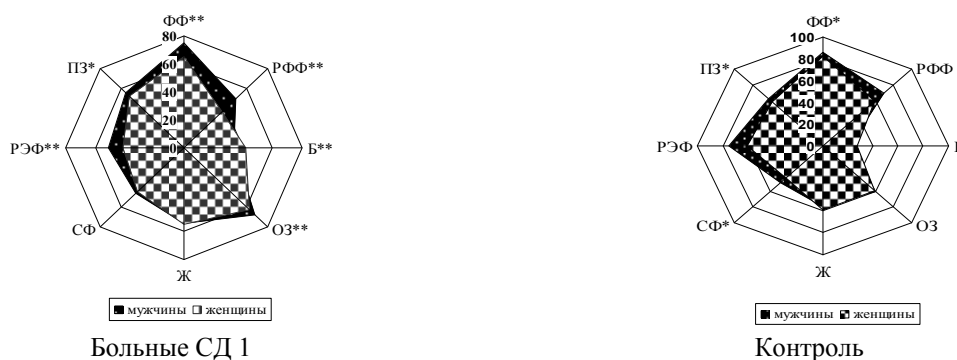


Рисунок 2 — Чувствительность шкал SF-36 у больных и в группе сравнения, разделенных по полу: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Как видно из данных рисунка 2, установлено значительное снижение шкал ФФ на 10 % ($p < 0,01$), РФФ на 12 % ($p < 0,01$), ОЗ на 5 % ($p < 0,01$), РЭФ на 10 % ($p < 0,01$) и ПЗ на 4 % ($p < 0,05$) у женщин больных СД 1, чем у мужчин, у которых ниже уровень физической боли (Б) на 8 % ($p < 0,01$). Исключение составили показатели жизненной силы — Ж ($p = 0,29$) и СФ ($p = 0,11$), имеющие тенденцию к увеличению у мужчин. В группе сравнения у мужчин выше уровень шкал ФФ на 4 % ($p < 0,05$), СФ на 7 % ($p < 0,05$) и ПЗ на 4 % ($p < 0,05$), чем у женщин и не зафиксировано достоверной разницы по шкалам РФФ, Б, ОЗ, Ж и РЭФ.

По данным опроса, пациенты, которые ранее знали и контролировали свой уровень HbA1c, имели выше следующие показатели КЖ: ФФ ($73,21 \pm 29,14$; $p < 0,05$), ОЗ ($66,95 \pm 16,72$; $p <$

$0,05$), РЭФ ($54,94 \pm 39,53$; $p < 0,05$) и ПЗ ($55,41 \pm 10,67$; $p < 0,05$), чем пациенты, не измеряющие никогда ранее уровень своего HbA1c. По месту проживания (город/сельская местность), наличию либо отсутствию гипогликемических реакций, уровню HbA1c ($< 8\% / > 8\%$) исследуемые по шкалам SF-36 достоверно не различались между собой. Пациенты, регулярно имеющие гипогликемии с потерей сознания (40 человек — 10 % от всех), показали минимальные уровни ФФ ($54,38 \pm 28,15$; $p < 0,001$), РФФ ($18,75 \pm 30,88$; $p < 0,001$), ОЗ ($65,21 \pm 16,94$; $p < 0,05$), РЭФ ($24,55 \pm 35,62$; $p < 0,001$) и ПЗ ($50,58 \pm 10,25$; $p < 0,05$). Использующие при введении инсулина шприц-ручку больные СД 1 указывали на более высокие показатели шкал ФФ ($77,30 \pm 25,47$; $p < 0,0001$), РФФ ($54,58 \pm 38,29$;

$p < 0,001$) и низкие — Б ($30,42 \pm 25,76$; $p < 0,001$), чем использующие шприцы. Анализируя показатели КЖ пациентов, имеющих ту или иную группу инвалидности (I, II, III), отмечено значительное снижение ФФ ($64,57 \pm 28,14$; $p < 0,0001$), РФФ ($36,57 \pm 38,79$; $p < 0,001$), РЭФ ($40,75 \pm 40,87$; $p < 0,0001$) и повышение Б ($41,40 \pm 25,41$; $p < 0,01$) и Ж ($55,66 \pm 12,93$; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, не имеющими группы инвалидности.

По данным современных исследований, начальный этап болезни характеризуется чувством

беспокойства, озабоченности и зависимости и, как правило, с этими трудностями пациенты справляются в течение первого года болезни [15, 16]. Установлена связь между депрессией и контролем над гликемией [17]. Однако связи изменений показателей КЖ в зависимости от длительности заболевания нами в литературе не найдено. Нами был проведен анализ показателей шкал опросника SF-36 и показателей самоконтроля, гипогликемий и уровня HbA_{1c} в зависимости от длительности заболевания.

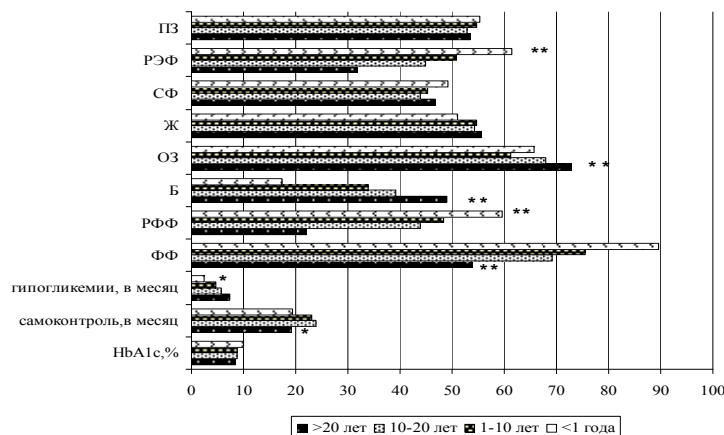


Рисунок 3 — Показатели качества жизни и метаболического контроля в зависимости от длительности заболевания: Достоверность различий между максимальными и минимальными показателями SF-36 (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении показателей шкал ФФ ($53,78 \pm 28,12$; $p < 0,001$), РФФ ($22,14 \pm 29,96$; $p < 0,001$), ОЗ ($61,30 \pm 16,59$; $p < 0,001$) и РЭФ ($31,90 \pm 38,30$; $p < 0,001$) у больных с длительностью заболевания больше 20 лет, при этом у них же зафиксирована минимальная частота самоконтроля ($19,13 \pm 23,20$; $p < 0,05$), максимальная частота гипогликемических реакций ($7,37 \pm 9,35$; $p < 0,05$) и самый выраженный болевой синдром ($49,00 \pm 25,37$; $p < 0,001$). Группы с различной длительностью заболевания достоверно не различались между собой по уровню HbA_{1c}, шкалам: Ж, СФ и ПЗ. У пациентов на первом году болезни отмечены высокие показате-

ли КЖ: ФФ ($89,62 \pm 9,67$), РЭФ ($61,46 \pm 40,56$) и Б ($17,38 \pm 21,15$) с низкой частотой гипогликемических реакций ($2,46 \pm 4,72$).

Для анализа показателей КЖ в зависимости от трудовой занятости и уровня образования взяты данные пациентов работоспособного возраста (старше 18 лет), имеющих высшее, среднее или незаконченное среднее образование. Работающих пациентов оказалось 231 человек (ср. возраст $36,87 \pm 11,26$ лет), неработающих — 135 человек (ср. возраст $38,93 \pm 14,67$ лет; $p = 0,393$) в группе больных СД 1. В группе контроля 88 работающих и 12 неработающих, соответствующих по возрасту.

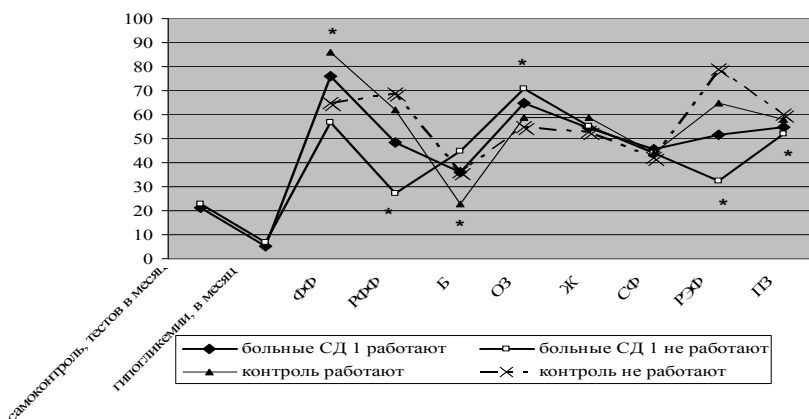


Рисунок 3 — Показатели качества жизни и метаболического контроля в зависимости от трудовой занятости у больных и в группе сравнения (* $p < 0,001$)

По возрасту группы работающих и неработающих пациентов статистически достоверно не различались. По данным SF-36, анализ интегрального профиля КЖ неработающих больных показал ухудшение параметров шкал ФФ (56,63 ± 30,52; p < 0,001), РФФ (27,22 ± 37,09; p < 0,001), Б (70,76 ± 17,01; p < 0,001), ОЗ (64,65 ± 15,99; p < 0,001), РЭФ (32,48 ± 39,37; p < 0,001) и ПЗ (52,00 ± 9,51; p < 0,001) соответственно по сравнению с работающими: ФФ (75,94 ± 23,00), РФФ (48,42 ± 40,61), Б (35,88 ± 25,74), ОЗ (70,76 ± 17,01), РЭФ (51,48 ± 40,64) и ПЗ (54,86 ± 9,21). Не было получено достоверной разницы по шкалам Ж, СФ,

частоте самоконтроля и гипогликемическим реакциям. Анализ интегрального профиля КЖ у работающих и неработающих в группе контроля не показал достоверной разницы.

Характеризуя исследуемых по уровню образования, количество лиц среди больных СД 1, имеющих высшее образование — 103 человека (ср. возраст 37,60 ± 11,78 лет), среднее — 252 человека (ср. возраст 38,32 ± 12,81 лет), не имеющих образования — 11 человек (ср. возраст 22,13 ± 5,37 лет; p < 0,0001). В группе сравнения 21 человек имеет высшее образование, 79 человек — среднее.

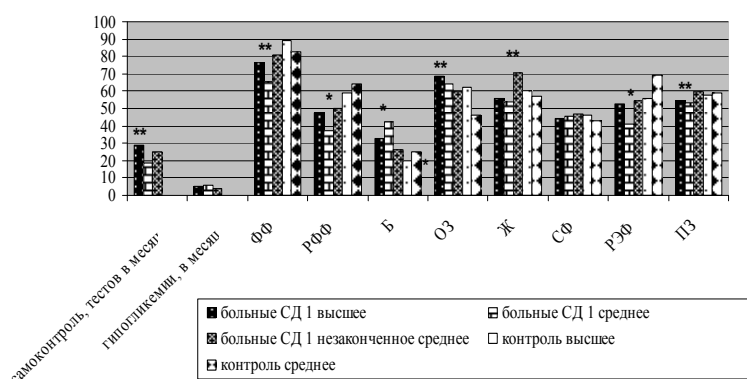


Рисунок 4 — Показатели качества жизни и метаболического контроля в зависимости от образования у больных и в группе сравнения. Достоверность различий между максимальными и минимальными показателями SF-36 (* p < 0,05; ** p < 0,01; * p < 0,001)**

Представленные на рисунке 4 данные свидетельствуют, что пациенты, имеющие высшее образование, указывают на более частый самоконтроль (28,53 ± 26,97; p < 0,01), чем пациенты со средним образованием (18,71 ± 24,68), у которых получены минимальные показатели шкал ФФ (65,35 ± 28,15; p < 0,01), РФФ (37,34 ± 40,73; p < 0,05), Ж (53,65 ± 12,27; p < 0,001), РЭФ (40,75 ± 41,25; p < 0,05), ПЗ (53,17 ± 9,03; p < 0,01), в отличие от пациентов без образования, и максимальные — Б (42,33 ± 26,66; p < 0,01). Между группами не получено достоверных различий по частоте возникновения гипогликемических ре-

акций, а также КЖ по шкалам ОЗ и СФ. Группа контроля статистически различалась по уровню образования только по шкале ОЗ, которая достоверно выше у людей, имеющих высшее образование (61,97 ± 16,20; p < 0,01), чем у людей, имеющих среднее образование (45,76 ± 12,40).

Существует предположение, что в группе интенсивной инсулинотерапии диабета минимально отрицательное воздействие диабета на КЖ [18]. С целью оценки показателей КЖ наших пациентов мы разделили на группу с режимом многократных инъекций инсулина и группу двукратной инсулинотерапии.

Таблица 3 — Показатели качества жизни и метаболического контроля в зависимости от режима инсулинотерапии

Шкала	инсулинотерапия		Значимость различий p
	Многократная	Двукратная	
	n = 133 (34%)	n = 259 (66%)	
Частота самоконтроля, в месяц	27,86 ± 27,44	12,08 ± 16,83	0,001
Частота гипогликемий, в месяц	5,14 ± 5,67	6,20 ± 10,70	0,077
HbA _{1c} , %	8,86 ± 2,0	8,46 ± 1,79	0,078
ФФ	72,78 ± 26,59	63,56 ± 28,19	0,001
РФФ	45,59 ± 40,67	35,92 ± 40,28	0,054
Б	36,66 ± 27,11	40,89 ± 24,62	0,111
ОЗ	65,04 ± 17,81	68,00 ± 14,99	0,155
Ж	54,94 ± 13,47	53,89 ± 14,21	0,641
СФ	44,92 ± 11,23	45,43 ± 12,60	0,997
РЭФ	47,93 ± 40,27	40,83 ± 42,01	0,114
ПЗ	54,18 ± 8,86	53,11 ± 10,10	0,261

Из таблицы 3 следует, что статистически значимые отличия частоты самоконтроля ($27,86 \pm 27,44$ тестов в месяц) и шкалы ФФ ($72,78 \pm 26,59$), отражающей степень состояния здоровья, позволяющую выполнять физическую нагрузку, в группе многократных инъекций инсулина в отличие от группы с двукратным введением инсулина в день. По данным исследований, лучшее физическое здоровье может активно защитить от ухудшения метаболического контроля и дать возможность лучше адаптироваться в социальной среде. По остальным показателям КЖ группы статистически не различались.

Выводы

1. Исследованием установлено влияние медико-социальных факторов и уровня метаболического контроля на значительное снижение показателей качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с группой контроля.

2. Анкетный опрос является простым, доступным и не требующим больших экономических затрат способом выявления изменений качества жизни и проявлений психологической дезадаптации пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Последовательное использование анкетных опросов в комплексной оценке метаболического контроля над диабетом и качеством жизни с особенностями психики больных может быть рутинным методом выявления скрытых или явных поведенческих реакций с последующим более детальным обследованием и коррекцией.

3. Количественные показатели качества жизни объективно отражают особенности нарушения метаболического контроля над диабетом 1 типа, зависящие от возраста, пола, длительности заболевания, частоты самоконтроля, наличия гипогликемических реакций, средств введения инсулина, схемы инсулинотерапии, уровня образования и трудовой занятости.

4. Отмечено значительное снижение показателей КЖ у пациентов пожилого возраста (ФФ — на 37 %, РФФ — на 26 %, СФ — на 11 %, РЭФ — на 33 %); с длительностью заболевания больше 20 лет (ФФ — на 16 %, РФФ — на 20 %, РЭФ — на 14 %); не работающих (ФФ — на 14 %, РФФ — на 15 %, РЭФ — на 13 %) в сравнении с группой контроля. Максимальный показатель физической боли ($52,83 \pm 27,45$)

был отмечен у пациентов, регулярно имеющих гипогликемии с потерями сознания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Outcomes of activity for introduction of guidelines of Saint-Vincent Declaration in the Republic of Belarus / L. Sokolovskaya [et al.] // Abstr. Book «Diabetes in the new millennium» 4th Int. Conf. St. Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group. — Prague, 2000. — P. 23.
2. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989 / C.C. Patterson [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. 2439–2442.
3. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on / E. A. Gale [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 48. — P. 1435–1438.
4. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, № 1. — P. 1–9.
5. Psychosocial factors associated with levels of metabolic control in youth with type 1 diabetes / B. J. Leonard [et al.] // Pediatr Nursing. — 2002. — Vol. 7. — P. 28–37.
6. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study / K. S. Bryden [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1052–1057.
7. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study / K. S. Bryden [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1052–1057.
8. Cefalu, W. T. Glycemic control and cardiovascular disease: should we reassess clinical goals? / W. T. Cefalu // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2707–2709.
9. Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes: perspectives from a prospective longitudinal study / E. A. Northam [et al.] // Diabet Med. — 2005. — Vol. 22. — P. 152–157.
10. Diabetes, depression, and quality of life / R. D. Goldney [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1066–1070.
11. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis / M. Groot [et al.] // Psychosom Med. — 2002. — Vol. 63. — P. 619–630.
12. Effects of a clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression Project randomized controlled trial / C. Thompson [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 185–191.
13. SF-36 health survey: Manual and Interpretation guide / J. E. Ware [et al.] // MA: Boston. — 1993.
14. Monitoring health related quality of life in adolescents with diabetes: a review of measures / M. Wit [et al.] // Arch Dis Child. — 2007. — Vol. 92. — P. 434–439.
15. Psychosocial and family functioning in children with insulin-dependent diabetes at diagnosis and one year later / E. Northam [et al.] // J Paediatr Psychol. — 1996. — Vol. 21. — P. 699–717.
16. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes: association with diabetes-specific characteristics / K. K. Hood [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 29. — P. 1389–1391.
17. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis / M. Groot [et al.] // Psychosom Med. — 2002. — Vol. 63. — P. 619–630.
18. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes / P. B. Juliusson [et al.] // Acta Paediatr. — 2006. — Vol. 95. — P. 1481–1487.

Поступила 17.02.2009

УДК 616.097-07

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА (лекция)

И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Изложены основные причины развития вторичных иммунодефицитов, современная клиническая классификация и общие подходы к клинико-лабораторной диагностике. Особое внимание уделяется особенностям назначения и интерпретации иммунограмм в зависимости от варианта иммунологической недостаточности.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, оценка иммунного статуса.

SECONDARY IMMUNE DEFICIENCIES: CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTIC (lecture)

I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The article describes the causes of secondary immune deficiencies appearance and common approaches of clinical and laboratory diagnostic. The special accent is given of administration and reading of results depending on variant of immune deficiencies.

Key words: secondary immune deficiency, immune status evaluation.

Согласно Международной классификации болезней, под термином «вторичный иммунодефицит» понимают нарушения иммунитета, возникающие в результате соматических и других болезней, а также прочих неблагоприятных для организма факторов. Поэтому вторичный иммунодефицит не является отдельной нозологической формой. Это приобретенный клинко-иммунологический синдром, развивающийся чаще всего на фоне различных заболеваний. Развитие иммунодефицитного состояния утяжеляет течение основного заболевания, снижает эффективность его терапии, способствует формированию осложнений. Поэтому вторичные иммунодефициты рассматриваются как факторы риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолевого роста. Выявление вторичных иммунодефицитных состояний и их своевременная коррекция позволяет существенно улучшить результаты лечения основного заболевания и является очень актуальным.

Причины развития вторичных иммунодефицитов

Генез вторичных иммунодефицитов очень разнообразен. По данным экспертов ВОЗ, основные причины развития вторичных иммунодефицитов следующие [1]:

1. Протозойные и глистные инвазии (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихиниллез, аскаридоз и т. д.).

2. Бактериальные инфекции: туберкулез, стафилококковая, пневмококковая, менингококковая инфекции, сифилис и др.

3. Вирусные инфекции:

а) острые: корь, краснуха, грипп, паротит, гепатит, герпес и др.;

б) персистирующие: хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, ВИЧ и др.;

в) врожденные: цитомегалия, краснуха.

4. Нарушения питания: белково-калорийная недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов (А, С, Е, фолиевой кислоты), истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки; врожденные нарушения метаболизма, ожирение и др.

5. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные.

6. Аутоиммунные заболевания.

7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфоррея, нефрит).

8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (отравления, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).

9. Иммунодефицит после различных воздействий:

а) физических (лучевое воздействие, СВЧ и др.);

б) химических (иммунодепрессанты, кортикостероиды, наркотики, гербициды, пестициды).

10. Нарушение нейрогормональной регуляции.

11. «Естественные» иммунодефициты — ранний детский возраст, старческий возраст, беременность.

Классификация вторичных иммунодефицитов

Термин «вторичные иммунодефициты» используется в современной отечественной иммунологии в противоположность понятию «первичный иммунодефицит». В то же время, как указывалось выше, причины развития вторичных иммунодефицитов чрезвычайно разнообразны. Фактически это любые состояния иммунологической недостаточности, возникшие после рождения человека. Однако следует понимать, что некоторые из этих состояний могут возникать в результате приобретенных *повреждений* (дефектов) компонентов иммунной системы, а другие — являются следствием *функциональных нарушений*, когда дефицит конкретного компонента иммунной системы отсутствует. При этом подходы к мониторингованию таких пациентов и их лечению кардинально различаются [2, 3]. Поэтому для клинической практики очень удобно выделение следующих вариантов вторичной иммунологической недостаточности:

I. Иммунологическая недостаточность постоянного типа

1) Собственно «вторичный иммунодефицит» — нарушения иммунитета, возникающие после рождения вследствие различных заболеваний и воздействий, *поражающих иммунокомпетентные клетки*. Примерами таких состояний могут быть ВИЧ-инфекция, лучевая болезнь, лимфопролиферативные заболевания. Иммуностимулирующая терапия при этих состояниях, как правило, не применяется.

2) Нарушение взаимосвязей между компонентами иммунной системы

При этом дефект конкретного компонента иммунной системы при обследовании данных пациентов не выявляется или является нестабильным. Предполагается, что в основе данного симптомокомплекса лежат нарушения цитокинового баланса. Причинами развития иммунной недостаточности этого типа являются перенесенные тяжелые инфекции и инвазии различной этиологии (бактериальной, вирусной, протозойной, глистной), нарушения питания, экзогенные и эндогенные интоксикации, нарушения нейро-гормональной регуляции, определенные физиологические состояния (ранний детский возраст, старческий возраст, беременность). Именно такие типы иммунной недостаточности, за исключением некоторых физиологических состояний, являются основным показанием к проведению иммуномодулирующей терапии.

II. Транзиторная иммунологическая недостаточность

Развивается на фоне напряжения иммунной системы у лиц, ранее практически здоровых и не имеющих клинических признаков иммунологической недостаточности. Наиболее частые причины ее развития следующие:

1. *Неадекватность терапии основного заболевания.* Например, неэффективная антибиотикотерапия или неполная хирургическая санация очага воспаления при инфекциях. В этом случае применение иммуномодуляторов не показано, так как может привести к гиперактивации иммунной системы с последующим ее истощением и развитием анергии.

2. *Эндогенная интоксикация вследствие основного заболевания.* Установлено, что в условиях эндотоксикоза происходит накопление в межклеточном пространстве различных продуктов катаболизма и регуляторных пептидов, блокирующих рецепторы клеток [3, 4]. Это может приводить к выраженным изменениям показателей иммунограммы, однако чаще всего это не является следствием собственно иммунодефицита. После проведения мероприятий по детоксикации и восстановления физико-химических свойств крови параметры иммунограммы нормализуются [2].

3. *Переход острого процесса в хронический* (так называемая хронизация процесса). Формируется вследствие совокупного действия ряда причин, приводящих к общему снижению ответа организма на патологический процесс. В этих случаях своевременное введение в схему лечения иммуностимулирующих средств может оказаться очень полезным.

Клиническая и лабораторная диагностика иммунологической недостаточности

Выявление иммунологической недостаточности осуществляется на основании комплексной

оценки анамнеза, клинической картины и данных иммунологического лабораторного обследования пациента. Основные клинические признаки иммунологической недостаточности:

- ❖ частые простудные заболевания (более 4 раз в год);
- ❖ рецидивирующий герпес (более 4–6 раз в год);
- ❖ затяжное, вялое течение воспалительных заболеваний;
- ❖ инфекции, вызванные оппортунистическими микробами;
- ❖ кандидозный и афтозный стоматит, изъязвления слизистой рта;
- ❖ хронические рецидивирующие инфекции (синуситы, отиты, пиодермия, пиелонефрит, пневмония, бронхит) с частотой обострений 2 и более раз в год;
- ❖ поражения кожи: экзема, плоские бородавки, контагиозный моллюск (рецидивирующие или с большой площадью поражения);
- ❖ микозы различных органов.

Наличие клинических признаков иммунологической недостаточности является основанием для проведения лабораторного иммунологического обследования, так называемой оценки иммунного статуса.

Иммунный статус или иммунограмма — это комплекс лабораторных показателей, отражающих состояние различных звеньев системы иммунитета в момент исследования при данном процессе или заболевании.

Целью таких исследований является лабораторное подтверждение нарушений иммунологической реактивности, идентификация нарушенного звена иммунитета, выбор метода лечения и контроль за его эффективностью, а также обоснование противорецидивной терапии.

Перечень тестов, входящих в иммунограмму, существенно зависит от особенностей, технических возможностей и специфики работы иммунологической лаборатории. Тем не менее, в состав иммунограммы обязательно включаются лабораторные показатели, характеризующие состояние клеточного, гуморального звена иммунитета и неспецифических факторов защиты, прежде всего фагоцитирующих клеток.

В большинстве иммунологических лабораторий нашей республики до настоящего времени используется двухуровневая система оценки иммунного статуса, предложенная Р. В. Петровым [4]. Тесты первого уровня помогают выявить грубые дефекты в работе иммунной системы и являются ориентирующими. Сюда относят:

- а) подсчет абсолютного и относительного количества лимфоцитов в периферической крови;
- б) определение количества Т- и В-лимфоцитов в крови;
- в) определение основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG);

г) фагоцитарная активность лейкоцитов.

Тесты 2 уровня направлены на углубленное изучение различных компонентов иммунной системы. Они могут включать:

а) определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;

б) определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);

в) оценку пролиферативной активности лимфоцитов в реакции бластной трансформации на антигены и митогены;

г) оценку метаболической активности нейтрофилов (НСТ-тест, реакция хемиллюминесценции);

д) оценку активности естественных киллеров;

ж) определение цитокин-продуцирующей способности иммунокомпетентных клеток, а также любые другие исследования состояния иммунной системы.

В настоящее время предложен новый подход к оценке иммунного статуса, который базируется на патогенетическом принципе и учитывает основные этапы функционирования иммунокомпетентных клеток [4]. Предлагаются следующие тесты оценки иммунного статуса по патогенетическому принципу:

1. Распознавание: оценка Т-клеточного рецептора (TCR), представления антигена, адгезивных молекул (интегрины и другие).

2. Активация: фенотипирование маркеров активации (CD25, CD71, HLA и др.) при стимуляции ФГА, антителами к TCR, CD2 и т. д., выявление вторичных мессенжеров (цАМФ, протеинкиназы и др.), ответчаемость на цитокины.

3. Пролиферация: ответ на митогены, специфические антигены, факторы роста клеток.

4. Дифференциация (эффektorная функция): продукция иммуноглобулинов, цитотоксическая функция CD8⁺Т-клеток, нормальных киллеров, продукция цитокинов.

5. Регуляция: оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных связей Т-хелперов 1 и 2 типов и продуцируемых ими цитокинов, регуляторных свойств моноцитов.

Выделение подобных этапов функционирования иммунокомпетентных клеток бесспорно открывает перед врачом новые подходы для понимания роли отдельных клеточных элементов иммунной системы в развитии различных иммунопатологических состояний. В то же время, следует отметить, что выполнение большинства из этих тестов пока не под силу ряду иммунологических лабораторий, тем более лабораториям клинической иммунологии практического здравоохранения.

С учетом возможностей иммунологических лабораторий на местах можно рекомендовать следующий минимальный перечень тестов:

1. Определение количества Т-лимфоцитов.

2. Определение количества В-лимфоцитов.

3. Определение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

4. Определение количества естественных киллеров.

5. Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови.

6. Выявление в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов.

7. Оценка поглотительной способности нейтрофилов (фагоцитоз).

8. Оценка метаболической активности нейтрофилов (тест восстановления нитротетразолиевого синего — НСТ-тест).

Расширение перечня исследований должно идти в первую очередь в направлении включения функциональных тестов, таких как оценка цитотоксической активности естественных киллеров, пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов. В качестве ближайшей перспективы рассматривается оценка цитокинового статуса (определение внутриклеточных цитокинов, особенно ИФН γ и ИЛ-4, как маркеров соответственно Th1- и Th2-клеток; уровня цитокинов в супернатантах культур лимфоцитов и биологических жидкостях), а также расширение исследований местного мукозального иммунитета [4, 5, 6].

Увеличение спектра иммунологического обследования сдерживается недостаточной оснащенностью иммунологических лабораторий, высокой стоимостью расходных материалов. Следует, однако, понимать, что иммунограмма в рутинной практике должна включать тесты, клиническая значимость которых установлена и подтверждена научными данными. Перегрузка иммунограммы параметрами может не только сделать ее излишне дорогим исследованием, но и затруднить общую интерпретацию результатов.

В связи с различными этиопатогенетическими механизмами развития иммунологической недостаточности при различных заболеваниях, целесообразна разработка дифференцированных комплексов иммунологического обследования в зависимости от характера патологии.

Лабораторные тесты для оценки иммунного статуса, используемые в нашей республике, не стандартизованы и не унифицированы. Поэтому в бланке иммунограммы обычно указывают, каким способом проводилось определение показателя. Кроме того, каждая лаборатория самостоятельно устанавливает интервалы нормальных значений для каждого из параметров на основании результатов обследования практически здоровых лиц своего региона.

Методология, условия и цели проведения иммунологического обследования зависят от варианта предполагаемой иммунологической недостаточности. Для подтверждения им-

мунной недостаточности вследствие дисбаланса компонентов иммунной системы иммунограмму следует назначать обязательно в ремиссии основного заболевания. Основные цели иммунолабораторного обследования в данном случае: исключить собственно иммунодефицит (дефекты иммунных компонентов) и выявить преобладающий характер сдвигов в иммунограмме. Для оценки клеточных компонентов иммунной системы наиболее целесообразно использовать иммунофенотипирование. При этом врач должен учитывать, что при данном варианте иммунной недостаточности изменений в иммунограмме может не быть или они нестабильны, то есть наблюдается большая амплитуда колебаний иммунологических показателей.

При подозрении на *транзиторную иммунную недостаточность* иммунологическое тестирование проводится в динамике воспалительного процесса, а не в ремиссии, как в вышеописанном случае. Цель обследования — оценить адекватность реагирования иммунной системы на процесс и провести контроль эффективности терапии. Для такого обследования достаточно комплекса показателей розеткообразования и фагоцитоза, которые в данном случае практически не уступают иммунофенотипированию по клинической информативности, но являются значительно более дешевыми и доступными.

Особенности преданалитического этапа

Назначению иммунограммы, как указывалось выше, предшествует тщательный сбор анамнеза, выяснение жалоб больного и его клиническое обследование. Для повышения информативности лабораторно-иммунологического обследования одновременно (в тот же день) назначают общий анализ крови, результаты которого включаются в иммунограмму.

Следует исключить, не менее чем за 2 недели, прием препаратов, обладающих сильным иммунодепрессивным или иммуностимулирующим действием.

Кровь на исследование берут утром натощак до физической нагрузки, лечебных и диагностических процедур. Чаще используют венозную кровь. Капиллярная кровь тоже может подлежать исследованию, но при этом референтные значения должны быть установлены также для капиллярной крови.

Набирают кровь в 2 пробирки: 1) в количестве 2–3 мл без антикоагулянта для получения сыворотки; 2) в количестве 5–6 мл с гепарином. Концентрация гепарина не должна превышать 15–20 ЕД/мл крови. Для иммунофенотипирования материал набирают в специальные пробирки, содержащие антикоагулянт (чаще всего ЭДТА или гепарин).

Материал, поступающий в лабораторию на исследование, обязательно сопровождается сле-

дующей информацией: фамилия, имя, отчество пациента, возраст, пол, номер истории болезни или амбулаторной карты, развернутый диагноз, дата взятия материала.

Доставка крови должна производиться не позднее 2–3 часов с момента ее получения. Образцы крови, взятой с антикоагулянтом, хранению не подлежат и должны быть исследованы сразу после доставки материала в лабораторию.

В образцах, взятых без антикоагулянта, производят отделение сыворотки от сгустка путем центрифугирования крови при 1500 об/мин в течение 10 минут, предварительно обведя стеклянной палочкой или иглой по внутренним стенкам пробирки. Сыворотку отделяют и дополнительно центрифугируют при 6000–8000 об/мин в течение 30 минут. При необходимости образцы сыворотки могут храниться при температуре -20°C без повторного замораживания и оттаивания до 2-х месяцев. Перед проведением исследований образцы сыворотки следует разморозить, прогреть при 37°C в течение 30 минут для растворения возможных криопреципитатов, а затем приступить к исследованию.

Постановка иммунологического диагноза

Интерпретация результатов иммунограммы представляет собой один из наиболее сложных этапов иммунологического обследования. Поскольку иммунная система многокомпонентна и функционирует на основе сложного взаимодействия различных звеньев и подсистем, анализ иммунограммы должен проводиться с учетом всех полученных показателей, а также с учетом клинической картины заболевания. Это возможно только при условии тесного взаимодействия и взаимопонимания между врачом-лаборантом иммунологом и лечащим врачом. Врач клинической лабораторной диагностики дает *клинико-лабораторное заключение по результатам иммунограммы* на основе анализа изменений изученных звеньев иммунитета. Интерпретация результатов иммунограммы основана на оценке адекватности реагирования иммунной системы на тот или иной процесс и анализе соответствия клинических и лабораторных изменений. Поэтому, если в направлении на лабораторное исследование не указан диагноз (или предполагаемый диагноз) и цель исследования, дать обоснованное заключение невозможно. Формулировка заключения приблизительно следующая: «Лабораторные признаки иммунологической недостаточности отсутствуют», «Имеются лабораторные признаки иммунологической недостаточности преимущественно по Т-звену иммунитета (или по гуморальному звену)», «Имеются признаки активации Т-системы иммунитета» и т. д.

Окончательный иммунологический диагноз устанавливает врач-клиницист, который сопоставляет выявленные в иммунограмме измене-

ния с клинической картиной заболевания. Разработаны общие правила интерпретации иммунограмм, которые до сих пор не утратили актуальности [2]:

1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

2. Полноценный клинический анализ иммунограммы можно производить лишь в комплексе с оценкой данных анамнеза и клинической картины у данного пациента.

3. Реальную информацию в иммунограмме несут лишь сильные сдвиги показателей ($\pm 20-40\%$ от нормы и более).

4. Анализ иммунограммы в динамике более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении.

5. Анализ иммунограммы позволяет делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.

6. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.

7. Первостепенную практическую значимость при оценке иммунограммы имеют соотношения разных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а не их абсолютные значения.

8. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.

Наиболее распространенной ошибкой при клинической интерпретации результатов иммунологического обследования является учет любых изменений в иммунограмме как патологических, а, следовательно, требующих иммунокоррекции. Необходимо понимать, что при различных заболеваниях, когда идет выраженное напряжение или истощение той или иной функциональной системы, развивается компенсаторная реакция соседних систем в качестве приспособительного ответа, направленного на сохранение гомеостаза. То есть изменения в иммунограмме при заболеваниях сами по себе не являются проявлением иммунопатологии. Стремление врача привести эти показатели к норме (к значениям у здоровых людей) является глубоко ошибочным, так как это может усугубить основной патологический процесс [6, 7, 8].

Нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных функциональных состояниях — спокойного функционирования и активной работы. Поэтому рассчитывать на показатели иммунограммы, соответствующие здоровым лицам, врач может только при проведении обследования в период ремиссии заболевания. Если

больной обследуется при текущем заболевании, врач оценивает адекватность изменений в иммунограмме клиническому состоянию пациента. При этом *отсутствие реакции со стороны иммунной системы на фоне тяжелого течения заболевания само по себе уже является неблагоприятным признаком и свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности.*

При первичных иммунодефицитах лабораторное заключение по результатам иммунологического обследования фактически является диагнозом. При вторичной иммунологической недостаточности ситуация несколько сложнее. Во-первых, в ряде случаев на фоне клинических признаков иммунодефицита изменения в иммунограмме могут отсутствовать. Во-вторых, вторичная иммунная недостаточность не является отдельной нозологической формой. Поэтому в настоящее время не решен вопрос о необходимости отражения изменений в иммунной системе в формулировке диагноза у конкретного пациента. Как правило, врач клинический иммунолог после формулировки основного диагноза делает заключение о состоянии иммунной системы и дает рекомендации по дальнейшему обследованию и ведению пациента.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что оценка иммунного статуса является клинически полезной только при условии правильного использования иммунологического тестирования, четком определении показаний для исследования, спектра исследования, а, главное, — умелой интерпретации результатов исследования. Для выявления и мониторинга вторичных иммунодефицитов необходимо динамическое наблюдение иммунограммы, которое позволяет установить вариант иммунологической недостаточности, обосновать иммунокорректирующую терапию и провести контроль ее эффективности

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М.: ООО «МИА», 2003. — 604 с.
2. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
3. Новикова, И. А. Современные аспекты иммунодиагностики и иммунокоррекции в гнойной хирургии / И. А. Новикова, В. П. Булавкин. — Витебск, 2001. — 140 с.
4. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, Г. И. Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
5. Бережная, Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н. М. Бережная // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 18–23.
6. Шабашова, Н. В. Лекции по клинической иммунологии / Н. В. Шабашова. — СПб.: ООО «Фолиант», 2002. — 128 с.
7. Синдром вторичной иммунологической недостаточности (протоколы диагностики и лечения) / Н. И. Ильина [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 8–9.
8. Иммунодефицитные состояния / В. С. Смирнов [и др.]; под общ. ред. В. С. Смирнова. — СПб. Фолиант, 2000. — 568 с.

Поступила 09.02.2009

УДК 616.132.2-002-07

**ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ
(обзор литературы)**

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В обзоре представлена доказательная база использования гипербарической оксигенации при острой коронарной патологии.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, острый коронарный синдром, эффективность метода.

**HYPERBARIC OXYGENATION OF ACUTE
CORONARY SYNDROME: MODERN PREREQUISITES (references review)**

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinikal Cardial Dinspensary

The conclusive medicine base of hyperbaric oxygenation use in The case of acute cardiology pathology was introduce in this review.

Key words: hyperbaric oxygenation, acute coronary syndrome, efficacy method.

Введение

Согласно современным понятиям под гипероксией понимают увеличение содержания кислорода (O_2) в организме. Подвергаясь избыточному насыщению O_2 , организм проходит последовательные стадии адаптации к новым условиям существования.

Началом исследований в медицинской практике сжатого воздуха послужили работы ученика Г. Галилея итальянского ученого Торричелли, которому в 1643 г. удалось доказать наличие у атмосферного воздуха массы и плотности. Р. Бойль через 17 лет в 1660 г. конструирует компрессионную камеру для исследования влияния сжатого воздуха на организм. Другой англичанин Геншоу в 1664 г. приступил к использованию сжатого и разреженного воздуха для лечения больных.

В 1771 г. Шееле, а в 1774 г. независимо от него Байон и Пристли открыли O_2 , тогда как Резерфорд в 1772 г. открыл азот. В 1777 г. Лавуазье определил кислород как составную часть воздуха, поддерживающую горение. Открытие неоднородности состава атмосферного воздуха привело к учению парциальных давлений газов и законов Дальтона: «смесь газов, находящихся в резервуаре, оказывает на его стенки общее давление, равное сумме парциального давления всех газов смеси». По закону Генри «растворимость газа в жидкости прямо пропорциональна его давлению над жидкостью и коэффициенту растворимости газа в ней». Таким образом, законы Генри и Дальтона заложили основу физико-химической теории лечебного действия гипероксии [7, 13, 16].

1.1. Организм человека в условиях повышенного давления газа

Основным условием нормальной жизнедеятельности человеческого организма является сохранение относительного постоянства химических свойств его внутренней среды. Влияние повышенного давления газовой среды на организм определяется величиной этого давления, а также возникающими при этом изменениями объема, плотности, вязкости, температуры, теплопроводности и влажности данного газа, что находит отражение в законе Бойля-Мариотта: при постоянной температуре объем данной массы газа обратно пропорционален давлению, под которым он находится; и законе Паскаля (давление сжатого газа передается на ткани организма мгновенно и распространяется одинаково по всем направлениям) [7].

В основе биологического действия повышенного давления газовой среды на организм человека лежит диффузия, т. е. процесс выравнивания парциальных концентраций соприкасающихся между собой веществ в результате теплового движения их молекул. Насыщение жидкости газом продолжается до тех пор, пока между молекулами растворенного и находящегося над раствором газа не устанавливается динамическое равновесие [16].

1.2. Кислородный каскад в организме

При атмосферном давлении 760 мм рт. ст. pO_2 воздуха составляет 159 мм рт. ст., в альвеолах падает до 100–110 мм рт. ст., в артериях равно 85–105, в венах 20–60 мм рт. ст. В тканях эта величина 20–45 мм рт.ст., в клетках 8–10 мм рт. ст., в митохондриях — 6–8 мм рт. ст.

Таким образом, вся сложная система физиологических функций, направленная на снаб-

жение организма кислородом, способна создавать лишь небольшое его парциальное давление в месте непосредственного потребления.

В естественных условиях оксигенация почти 2/3 запасов кислорода находится в крови в виде окисемоглобина. При ГБО кровь также сохраняет роль основного кислородного депо организма, но ведущее значение здесь принадлежит кислороду, растворенному в плазме [7, 10, 16].

1.3. Патобиохимическое и патофизиологическое обоснование применения гипербарической оксигенации (ГБО) в медицине

Влияние ГБО на организм многогранно и заключается в нескольких точках приложения [16]. На сегодняшний день получено обоснование о трех пусковых механизмах действия гипербарического кислорода на клетку (организм): прямое (включение кислорода в электрон-транспортные цепи митохондрий и эндоплазматического ретикулума), опосредованное (через свободные радикалы биомолекул, сопряженные метаболические пути) и рефлекторное (через рецепторы) [13].

1.3.1. Прямое действие кислорода

Прямое действие кислорода на организм связано с компрессионным воздействием, антигипоксическим и гипероксическим. Компрессионное воздействие ничтожно, поэтому не вносит существенного вклада в конечный клинический эффект ГБО. Что касается заместительного (антигипоксического) влияния гипербарического кислорода, то оно сравнительно хорошо изучено и является патофизиологической основой для использования ГБО главным образом в гипоксических ситуациях. Результатом такой терапии является эффективное восстановление содержания кислорода в поврежденных тканях и органах и нормализация сопряженных с ним биохимических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [7].

Гипероксический эффект действия кислорода определяет отсроченный эффект в течение длительного периода времени (до полугода). В отличие от целого ряда воздействий ГБО не имеет в качестве эффектора какой-либо орган или клетку-мишень. Ее влияние распространяется на все без исключения органы, ткани, клетки и субклеточные структуры [10].

1.3.2. Опосредованное (адаптивное) действие гипербарического кислорода

Адаптационная методика А. Н. Леонова [13] положила начало развитию и исследованию внутренних средств организма под воздействием избытка кислорода в замкнутом пространстве (барокамере). Он первым связал ГБО с процессами адаптации [7, 13, 16]. Основа адаптационных реакций организма лежит в изменении условий внешней среды в целом, а не только на «гипербарический кислород» как

таковой. Повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипероксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, повышении устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды [13, 14].

Формирование системного структурного следа и устойчивой адаптации осуществляется при необходимом участии стресс-реакции, которая закономерно возникает в ответ на любой элемент новизны и за счет широкого спектра гормонов и медиаторов играет важную роль как в формировании самой функциональной системы, составляющей основу адаптации, так и в формировании системного структурного следа, т. е. в превращении срочной адаптации в долговременную.

Через систему нейрогуморальной регуляции ГБО осуществляет влияние на биологические процессы, стимулируя или ингибируя метаболическую активность различных клеток. Важным путем реализации нейрогуморального кислородного эффекта является эндокринное звено регуляции, включающее как обязательное звено надпочечниковые железы, гипоталамус и кору больших полушарий. Гипероксемия опосредованно через хеморецепторы ослабляет адреналовые влияния на ССС и снижает высвобождение и увеличение запасов норадреналина в сердце и адреналина в надпочечниках. Развитие неспецифических адаптационных реакций тесным образом связано с деятельностью симпатoadреналовой системы (САС), а ГБО можно рассматривать как неспецифический раздражитель этой системы [10, 14], влияющий на экскрецию катехоламинов (адреналина, норадреналина) с мочой и их соотношение между собой [8].

Использование ГБО в режиме «замещения функции гемоглобина» изучено достаточно многогранно, однако при ургентной кардиологической патологии не смогло быть реализовано. С одной стороны, длительность процедуры при выведении на режим до 2,5 избыточных атмосфер и спазм периферического артериального русла, с другой, осложнения со стороны ЛОР-органов и возможность получения баротравмы при экстренной декомпрессии не позволили получить позитивные результаты при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии. Литературные данные указывают на увеличение летальности и числа осложнений при использовании ГБО в режиме «больших доз» при ИМ, при этом увеличивая спазм сосудов и потенцируя кислородный «взрыв» внутри клетки, активируя перекисное окисление и реакции апоптоза.

Использование ГБО в режиме «малых доз» (0,02-0,03 МПа) [8, 18, 19] позволяет свести к минимуму нежелательные эффекты воздействия повышенного давления на организм паци-

ентов, в отличие от традиционно используемых схем лечения [10].

1.4. Использование гипербарической оксигенации в кардиологической практике

ИБС характеризуется приступами боли или ощущением дискомфорта в грудной клетке, обусловленными несоответствием между доставкой и потреблением кислорода сердечной мышцей, но без развития некроза последней [15]. В зависимости от степени несоответствия кислородного обеспечения миокарда ИБС проявляется от безболевой формы до наступления ИМ. ИБС более чем в 90 % случаев обусловлена наличием атеросклеротического поражения сосудов [9].

Параллельно происходит коронарospазм, нарушение микроциркуляции с образованием микротромбов. При уменьшении просвета коронарной артерии атеросклеротическим поражением сосуда более 75 % наступает критическое снижение коронарного кровотока, исчерпывается коронарный резерв вазодилатации. Это приводит к усугублению ишемии в бассейне стенозированной артерии [9, 15].

Ишемия усиливается при нарушении удаления образовавшихся в условиях гипоксии метаболитов из-за снижения перфузии клетки, энергетического дефицита. С недостаточностью поступления кислорода, клетки частично переходят на анаэробный метаболизм, что еще более усиливает дефицит АТФ. Вследствие этого происходит ухудшение энергообеспечения миокарда и усугубление нарушений механической и электрофизиологической функций сердца [2]. Кроме того, активируется САС, увеличивается выброс катехоламинов, вход кальция в клетку, развивается ишемическая контрактура миокарда, усиливается ПОЛ, вследствие активации липаз [4, 6, 9].

Таким образом, возможен переход ишемии миокарда в дальнейшее состояние, характеризующееся некрозом сердечной ткани, с нарушением электрической и структурной гомогенности миокарда. Возникает инфаркт миокарда (ИМ), чаще всего связанный с полной/неполной окклюзией приводящей коронарной артерии атеросклеротической бляшкой и последующей ее эрозией, разрывом. Дополняет клиническую картину тромбоз коронарной артерии с прекращением либо значительным замедлением кровотока в последней. Исходом такой локальной катастрофы является нарушение функции всего органа и организма в целом. При вовлечении в патологический процесс более 40 % мышечной ткани миокарда развивается кардиогенный шок с высокой вероятностью летального исхода [4, 6, 11, 17].

Если говорить о первых часах возникновения интенсивной боли за грудиной, чаще связанной с физической нагрузкой, то кардиологам приходится иметь дело с острым коронар-

ным синдромом (ОКС), симптомокомплексом с идентичными клиническими проявлениями, но с различным медикаментозным подходом. Это связано с поднятием или снижением сегмента ST от изолинии на электрокардиограмме ввиду полной или неполной окклюзии коронарных артерий. Исходом ОКС могут быть крупноочаговый (Q) ИМ либо мелкоочаговый (без-Q) ИМ или нестабильная стенокардия [11, 16, 17]. Выраженность изменений внутри кардиомиоцитов при ОКС определяется ее длительностью, поэтому одним из основных видов лечения является скорейшее восстановление перфузии клеток, нормализация окислительного фосфорилирования, анаэробная выработка энергии. Основным эффектом гипероксии является патогенетическое применение кислорода в условиях его недостаточности поступления по коронарным сосудам, несмотря и на другие возможные этиологические предпосылки возникновения ИБС [7]. Положительные результаты лечения данного вида патологии получены разными авторами во многих странах [3, 7, 23]. Нарушения структурной, электрической, сократительной гомогенности миокарда ведут к ухудшению насосной функции миокарда и развитию в последующем недостаточности кровообращения. В итоге формируется порочный круг с прогрессированием гипоксии и каскад патологических реакций, приводящих к декомпенсации функционирования жизненно важных органов и систем.

Поэтому, ведущими направлениями терапии острого ИМ является восстановление проходимости поврежденного сосуда, обеспечение максимально быстрого кислородоснабжения организма, ограничение зоны некроза, оптимизация работы сердечной мышцы в условиях повреждения и развивающейся гипоксии, борьба с болевым синдромом, профилактика и лечение осложнений [1, 9, 15, 24].

Теоретически, самый эффективный способ ограничить размеры ишемического некроза — своевременное восстановление кровотока по окклюзированной артерии либо хирургическими методами — операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), либо с помощью тромболитических средств, вводимых внутрикоронарно или внутривенно [4, 5, 9, 12]. При совместном использовании новых групп препаратов [31], тромболитическая терапия (ТЛТ) стала стандартом лечения больных ИМ в большинстве стран мира после проведения многоцентровых клинических исследований (GISSI, ISIS-2, ISAM, TIMI-1, GUSTO и др.), показавших ее высокую эффективность для снижения летальности при этом заболевании [4, 9, 13, 26, 35, 41]. Однако даже самая совер-

шенная на сегодняшний день методика ТЛТ не позволяет снизить летальность более чем на 7 % [24], т. е., даже при использовании ранних методов реваскуляризации миокарда результаты лечения не всегда положительны. Более эффективным, но возможным лишь в технически оснащенных клиниках является ЧТКА со стентированием [11, 17]. Однако это довольно дорогостоящие технологии, которые сконцентрированы в крупных городах и мегаполисах. Вторым важным аспектом терапии ОКС с подъемом сегмента ST является временной интервал для получения эффективного результата при проведении такого рода лечения: данный вид интервенционной терапии (ЧТКА), как и ТЛТ, возможны и имеют максимальный эффект в первые часы от начала ангинозного приступа без трансформации последнего в ИМ. Данный интервал согласно рекомендациям европейской ассоциации кардиологов длится до 12 часов, что лимитирует необходимость применения вышеуказанных эффективных методов лечения ввиду часто позднего обращения пациентов [4, 15, 27, 43]. Важным хирургическим пособием, уменьшающим зону ишемии, является АКШ, имеющее высокую эффективность при ОКС в первые 12 часов, но данный метод также требует наличие квалифицированных врачей в специализированной клинике, что уменьшает вероятность оказания своевременной высококвалифицированной кардиохирургической помощи [11, 17].

Таким образом, в лечении ОКС и ИМ в последние годы произошли качественные изменения, обусловленные новыми подходами к лечению [19]. По данным литературных источников, сохраняется высокий процент летальности и осложнений в раннем и отдаленном периодах заболевания, что побуждает вести поиск лечебных методик, имеющих возможности стабилизации общего состояния пациента в первые часы-дни ОКС прежде всего за счет купирования имеющейся гипоксии. Кроме того, они должны обладать патогенетической направленностью и сочетать в себе высокоэффективные, одновременно «простые» в исполнении и решать метаболические проблемы в миокарде [6, 16, 19]. Такими возможностями обладает метод ГБО за счет своей «естественности», прямой диффузии кислорода в плазму легких, минуя гемоглобин, на основании указанных выше законов физики, даже при невозможности прохождения эритроцитов в данном участке ткани. ГБО влияет на все органы и ткани одновременно, тормозит ПОЛ и активирует АОС, усиливает действие *n. vagus* при значимом торможении активности САС (предупреждает развитие фатальных аритмий), экономизирует работу центральной гемодина-

мики, снижает нагрузку на поврежденный миокард и обладает высокими репаративными способностями и метаболической кардиоцитопротекцией [1, 7, 8, 13, 14, 32]. Данный вид лечения может быть использован у пациентов с ОКС перед АКШ, ЧТКА, совместно либо после ТЛТ, а также после проведения указанных видов лечения, как в виде однократного сеанса, так и проведения курсового лечения [22, 25, 30, 31].

1.5.1. Экспериментальное исследование применения ГБО и опыт применения баротерапии при ИМ

ГБО, начатая срочно после окклюзии коронарной артерии в эксперименте на животных, способствует нормализации сердечного ритма, снижению числа аритмий и частоты возникновения фибрилляции сердца более чем в 4 раза [7, 10, 16]. По данным G. Smith и D. Lawson [7], при экспериментальном ИМ (перевязка у собак огибающей ветви левой венечной артерии) ГБО в значительной степени предупреждает развитие фибрилляции желудочков и способствует ее прекращению. В опытной группе животных частота этого осложнения составляла 10 %, в контрольной — 60 %. Наряду с восстановлением ритма и улучшением проводимости миокарда ГБО нормализует его сократительную способность, способствует ограничению очага некроза, развитию коллатерального кровообращения, ускоряет образование рубца. В эксперименте В. С. Тюмкина [16] на кроликах наблюдалось более быстрое замещение зоны некроза сердечной мышцы соединительной тканью, расширение капилляров и увеличение их количества в пограничном районе миокарда происходили интенсивнее.

Еще в 1969 г. R. Ashfield и соавторы сообщили о результатах применения ГБО у 40 больных с ИМ. В барокамере исчезла боль, уменьшался отек легких, нормализовался ритм сердечной деятельности. D. Thurston и соавторы на V Международном конгрессе по ГБО представили в 1973 г. результаты лечения 103 больных ИМ до 24 часов от развития ИМ. Авторы получили статистическую достоверность в различии смертности 23 % в контрольной группе против 16,5 % в опытной группах. Наиболее эффективной ГБО оказалась у пожилых пациентов, при повторном ИМ и кардиогенном шоке.

Исследования последних лет показали, что ГБО, используемая в эксперименте на животных, может уменьшить выраженность повреждения различных органов, подвергшихся реперфузии после какого-то периода ишемии: кишечника, яичек, печени, и мозга [26, 29, 33, 37]. ОИМ является типичной ситуацией, при которой показано применение ГБО с целью прекращения или смягчения вредного действия реперфузии. При окклюзии левой коронарной артерии ГБО, примененная в пределах 30 ми-

нут реперфузии, может спасти 91,2 % зоны ожидаемого инфаркта миокарда по сравнению с контролем [38]. По данным зарубежных авторов, при добавлении к тромболитической терапии плазминогена и ГБО, удалось спасти 96,9 % миокарда [36] за счет ингибиции каталазы, снижения проявлений ПОЛ [34].

1.6. Терапии ИМ посредством ГБО. Современные возможности использования ГБО при остром коронарном синдроме

Основным эффектом ГБО является патогенетическое применение кислорода в условиях нехватки его поступления по коронарным сосудам, несмотря и на другие возможные этиологические предпосылки возникновения ИБС [7]. Оксигенотерапия показана всем больным в остром периоде ИМ, особенно при его осложненном течении, класс доказательности А [1].

По нашим данным [19], использование ГБО при ИМ имеет большие перспективы. Результатами исследования стало заключение, что применение ГБО в сочетании с протокольным курсом медикаментозного лечения острого ИМ статистически достоверно снижает частоту развития повторного ИМ в течение 2 лет после выписки из стационара (19 % в контрольной группе и 5,3 % в основной группе) и позволяет повысить 2-летнюю выживаемость после перенесенного ИМ с 86,2 до — 94,7 %. Эффекты ГБО максимальны в первые полгода после перенесенного ИМ: рост выживаемости с 91,4 до 100 % [19].

«Называет» необходимость более раннего включения ГБО в терапию острого ИМ (ОКС), особенно в первые часы-сутки заболевания, возможно совместно или непосредственно после ТЛТ или ЧКА.

Интересное исследование проведено в рамках доказательной медицины, где авторы показали, что использование гипербарического кислорода как дополнительного метода лечения является возможным и безопасным видом терапии для пациентов с острым ИМ, в результате которого снижается КФК, быстрее проходят болевой синдром и изменения сегмента ST. Пациентов с ОИМ лечили рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (АТП) или стрептокиназой (СТК). Больные были рандомизировано распределены для лечения ГБО в сочетании с АТП и СТК или только АТП, или только СТК. Всего было 112 пациентов, 66 из них имели нижний тяжелый ОИМ, у остальных больных был ОИМ передней стенки. Средние значения КФК на 12 и 24 часа были снижены в условиях ГБО у пациентов приблизительно на 7,5 %. Время уменьшения боли было короче в ГБО группе. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛВ) составляла 51,7 % в ГБО группе и 48,4 % в контрольной группе (различия не-

достоверные). ФВЛВ в контроле была 43,4 и 47,6 у леченных больных, что приблизительно на 10 % лучше (различия недостоверные) [30].

Dekleva с соавторами также применили однократный сеанс ГБО при стабильном неосложненном ОИМ. ГБО начинали между 5 и 15 часами после ТЛТ. Они нашли значительную стабилизацию конечного диастолического объема по сравнению с контрольной группой (–8 %); значительное улучшение ФВ — повышение на 4 % по сравнению с уменьшением на 0,5 % в контрольной группе и значительное снижение конечно-диастолического индекса (–12 % против 6 %) по сравнению с контролем. Изменения произошли в первые дни после лечения. КФК снизилась на 35 % по сравнению с контролем [22].

Лечение ОКС и ОИМ в целом основано на ЧТКА с безоболочечным стентом, ТЛТ или АКШ, параллельно с медикаментозным лечением [40]. С внедрением новых стентов, например, с паклитаксельным или сиролимусным покрытием, было достигнуто еще большее улучшение результатов. Частота больших неблагоприятных сердечных событий к 6–9 месяцу при использовании стентов с покрытием сегодня составляет от 4 % [21] до 16 % [43], а частота значительного рестеноза к 6–9 месяцу варьирует от 5 до 11 % [28]. Учитывая высокую стоимость вышеуказанных стентов, два сеанса ГБО в сочетании с безоболочечным стентом могли бы быть экономически выгодной альтернативой — если их эффективность будет на соответствующем уровне доказана [25].

Sharifi с соавторами [31] применили два сеанса ГБО непосредственно после и затем через 18 часов после успешного ЧТКА с безоболочечным стентом при ОИМ или нестабильной стенокардии. Они нашли значительное урежение больших приступов (4 % против 35 %) и урежение частоты рестенозов (4 % против 24 %) по сравнению с контролем к 8 месяцам. Этот результат лежит в том же диапазоне, что и при ЧТКА с использованием стента с оболочкой без ГБО и значительном экономическом эффекте при применении ГБО [25].

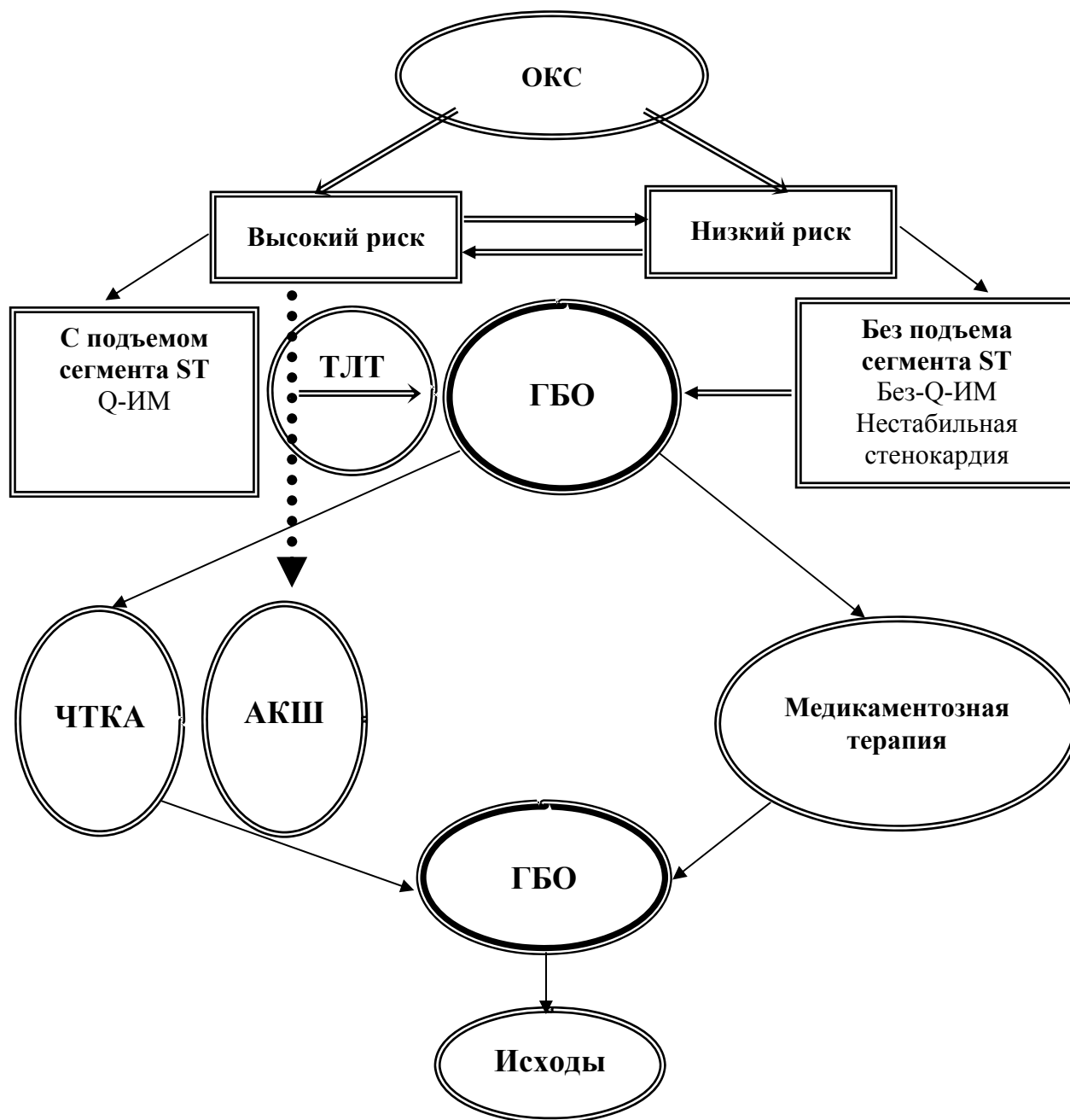
Заключение

В итогах обзора «вырисовывается» разработанная нами предварительная схема применения ГБО при ОКС.

Так, при ИМ с подъемом сегмента ST до 12 часов от начала ангинозного приступа, при сохранении интенсивной боли в проекции сердца, нестабильности гемодинамики — пациенты относятся к высокому риску неблагоприятного исхода (определяется по специальными таблицами) и должны быть подвергнуты экстренному хирургическому вмешательству, особенно при неуспешной предшествующей ТЛТ [11, 17]. На рисунке 1 этот путь обозначен

пунктирной линией. При ИМ без подъема сегмента ST, стабильной гемодинамике, в том числе при ИМ с подъемом сегмента ST, невозможности применения хирургических методик, низком риске неблагоприятного исхода — применение ГБО видится не только оправданным патогенетическим методом лечения, но и мощней-

шим дополнительным лечебным фактором для предупреждения распространения зоны ишемии и некроза миокарда. Кроме того, возможно, исходом ОКС станет не развитие ИМ, а остановка патологического процесса на уровне развития нестабильной стенокардии. Схематично данный путь представлен сплошными линиями.



ОКС — острый коронарный синдром, ГБО — гипербарическая оксигенация, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧТКА — чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ — аортокоронарное шунтирование

Рисунок 1 — Применение ГБО при ОКС

При повторной стратификации риска неблагоприятного исхода после применения ТЛТ, АКШ, ЧТКА, медикаментозного курса лечения повторные сеансы ГБО (гипербарическое preconditionирование?) призваны стабилизировать об-

щее состояние пациента и позволяют определить в конечном итоге позитивный исход как маркер эффективности проведенного лечения ОКС.

Для осуществления вышеизложенного требуется полное взаимодействие между реаниматоло-

гом и барофизиологом с постоянным контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления пациента, интенсивности гипероксического и температурного воздействия в барокамере при сохранении возможности продолжения внутривенной инфузии лекарственных средств.

Реализация исследовательской программы по применению ГБО в практике терапии ОКС приведет к реальному увеличению выживаемости пациентов и уменьшению частоты осложнений ИМ, что позволит оптимизировать лечебную стратегию вышеуказанной нозологии.

Экспертами европейской ассоциации барофизиологов и подводной медицины выдвинуты позиции, стремящиеся определить место ГБО в терапии ИБС и, в частности, в терапии острого ИМ, который, даже при незначительной задержке с началом лечения, представляет собой классическую проблему реперфузионного повреждения и значительное увеличение смертности и осложнений ИМ [32]. На сегодняшний день опубликованы проведенные экспериментальные исследования, отвечающие I степени уровня доказательности и показывающие, что гипербарический кислород может уменьшать распространенность некроза, повреждения и ишемии миокарда. Вне зависимости от длительности ишемии, нарушение микроциркуляции может остро ухудшить региональное кровообращение миокарда и, таким образом, увеличить размер зоны некроза в течение периода, длительностью до 2 часов [38, 42] и этот дефект микроциркуляции может персистировать до одного месяца [39]. Последнее нарушение можно реверсировать при помощи ГБО по крайней мере неделю после ОИМ, о чем свидетельствуют результаты таллиевой скинтиграфии [42].

Проведенные рандомизированные проспективные исследования использования ГБО в терапии ИМ в острой стадии заболевания [19, 20], совместно с ТЛТ и ЧТКА [21, 30, 40, 43] доказывают назревшую необходимость разрешения не только актуальной, но и в «зрелой» степени насущной проблемы — организации проспективного рандомизированного исследования применения ГБО в первые часы развития острого коронарного синдрома, объединяющего ТЛТ, ГБО, ЧКВ и медикаментозную терапию, с последующим применением курса ГБО при переводе пациента в кардиологическое отделение. Дальнейший метаанализ современных исследований позволит определить соответствующую нишу для использования каждой из применяемых методик во благо сохранения жизни пациентов с ОКС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альперт, Д. Лечение инфаркта миокарда / Д. Альперт, Г. Френсис; Пер. с англ. — М.: Практика, 1994.
2. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. — М.: Триада-Х, 2000. — 412 с.

3. Воробьев, К. П. Концепция интенсивной терапии методом гипербарической оксигенации при экстремальных состояниях / К. П. Воробьев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2000. — № 2. — С. 30–39.
4. Клиническая кардиология / Руководство для врачей: практич. пособие / В. В. Горбачев [и др.] / Под ред. В. В. Горбачева. — Мн.: Книжный дом, 2007. — 864 с.
5. Влияние отсроченной коронарной ангиопластики после тромболитической терапии на исход острого инфаркта миокарда / С. А. Заволожин [и др.] // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 10. — С. 8–13.
6. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии / А. А. Николаева [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 7. — С. 16–21.
7. Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — 267 с.
8. Жданов, Г. Г. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда / Г. Г. Жданов, И. М. Соколов // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 1. — С. 7–8.
9. Инфаркт миокарда; диагностика и лечение: пособие для врачей / Л. З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л. З. Полонецкого. — Мн.: Доктор Дизайн, 2005. — 112 с.
10. Киселев, С. О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии (адаптационно-физиологическая концепция) / С. О. Киселев // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 2. — С. 3–14.
11. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 640 с.
12. Крыжановский, В. А. Тромболизис при инфаркте миокарда / В. А. Крыжановский // Кардиология. — 2001. — № 6. — С. 67–79.
13. Леонов, А. Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза / А. Н. Леонов // Бюл. гипербарической биологии и медицины. — 1994. — № 1. — С. 51–75.
14. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. — М.: Нурохиа Medical Ltd., 1993. — 331 с.
15. Пархоменко, А. Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца / А. Н. Пархоменко // Украинский медицинский журнал. — 2001. — № 3(23). — С. 5–11.
16. Петровский, Б. В. Основы гипербарической оксигенации / Б. В. Петровский, С. Н. Ефуни. — М., Медицина, 1976. — 344 с.
17. Рекомендации Европейского Кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств / В. Г. Терентьев. — Киев, 2005. — 84 с.
18. Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
19. Саливончик, Д. П. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации при лечении острого инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко, В. И. Козыро // Гипербарическая физиология и медицина. — 2006. — № 4. — С. 11–18.
20. Ухолкина, Г. Б. Влияние оксигенотерапии в сочетании с реперфузией на течение острого инфаркта миокарда / Г. Б. Ухолкина, И. Ю. Костянов, Н. В. Кучкина // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 59.
21. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial / J. J. Goy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 18, № 45(2). — P. 308–311.
22. Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients acute myocardial infarction / M. Dekleva [et al.] // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 148, № 4.
23. Baromedicine today. Rational uses of hyperbaric oxygen therapy / F. L. Tabrah [et al.] // Hamaii. Med. J. — 1994. — Vol. 53, № 4. — P. 112–115, 119.
24. Braunwald, E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction improved survival. Should the paradigm be expanded / E. Braunwald // Circulation. — 1989. — Vol. 79. — P. 441–444.
25. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study / A. Bagust [et al.] // Heart. — 2005. — Vol. 14.

26. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury / J. M. Kolski [et al.] // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160(2). — P. 601–604.
27. *Grunewald, M.* Meta-analysis of all available published clinical trials (1958–1990) on thrombolytic therapy for AMI: Relative efficacy of different therapeutic strategies / M. Grunewald, E. Seifried // *Fibrinolysis.* — 1994. — Vol. 8. — P. 67–86.
28. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent / L. Ge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 95(6). — P. 757–760.
29. Hyperbaric O₂ reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration / Z. J. Yang [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 85, № 1–2. — P. 96–103.
30. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study / Y. Stavitsky [et al.] // *Cardiology.* — 1998. — Vol. 90, № 2. — P. 131–136.
31. Hyperbaric Oxygen Therapy in Percutaneous Coronary Interventions. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for AMI or unstable angina pectoris / M. Sharifi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 15, № 93(12). — P. 1533–1535.
32. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome / M. Bennett [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 18(2). — CD004818.
33. Hyperbaric oxygen ischemia-reperfusion injury pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury / M. F. Chen [et al.] // *Liver.* — 1998. — Vol. 18(2). — P. 110–116.
34. Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium / C. H. Kim [et al.] // *Pflugers Arch.* — 2001. — Vol. 442(4). — P. 519–525.
35. Hyperbaric oxygen treatment does not affect left ventricular chamber stiffness after myocardial infarction treated with thrombolysis / A. Vlahovic [et al.] // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148.
36. Myocardial infarct size reduction by the synergistic effect of hyperbaric oxygen and recombinant tissue plasminogen activator / M. P. Thomas [et al.] // *Am. Heart J.* — 1990. — Vol. 120(4). — P. 91–800.
37. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI / W.R. Schabitz [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35(5). — P. 1175–1179.
38. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo / D. L. Sterling [et al.] // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88(4Pt 1). — P. 1921–1936.
39. No-Reflow Phenomenon Persists Long-Term After Ischemia / Reperfusion in the Rat and Predicts Infarct Expansion / R. Thorsten [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2911–2917.
40. Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting versus Percutaneous Coronary Intervention and Medical Therapy for Multivessel Disease with and without Left Ventricular Dysfunction / E.B. Amitra [et al.] // *Cardiology.* — 2004. — Vol. 101. — P. 21–28.
41. Randomised trial of intravenous streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 Collaborative Group // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339. — P. 753–770.
42. Relationship between no reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion / R. Thorsten [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 766–772.
43. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registries / M. Valgimildi [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 22, № 111(11). — P. 1383–1389.

Поступила 10.02.2009

УДК 617.7 – 007.681 – 071

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Ю. И. Рожко, Н. В. Карпович

Гродненская областная клиническая больница

Исследование было проведено с участием 28 больных с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы в возрасте от 45 до 75 лет. Установлено, что включение гипербарической оксигенации в комплекс лечебных мероприятий при первичной открытоугольной глаукоме приводит к улучшению основных функциональных показателей, с частичным восстановлением функции зрительного нерва, что подтверждается результатами кампиметрии и периметрии, увеличением показателей максимума систолической скорости в глазничной артерии. Гипербарическая оксигенация эффективна как метод нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии. Она не препятствует применению других лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: глаукома, гипербарическая оксигенация, периметрия, кампиметрия.

APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGENATION IN GLAUCOMA OPTIC NEUROPATHY THERAPY

J. I. Rozhko, N. V. Karpovich

Grodno Regional Clinical Hospital

We assessed the Hyperbaric Oxygenation neuroprotection effect of treatment in patient with primary open-angle glaucoma. Age range (45–75 years) patients with primary open-angle glaucoma with normal intraocular pressure were treated with Hyperbaric Oxygenation as monotherapy. Complete ophthalmologic examination, including visual acuity, tonometry, electronic tonography, kinetic perimetry, campimetry, analysis of blood flow was performed. As a results of dynamic functional inspection of patient with primary open-angle glaucoma with normal intraocular pressure marks improvement of basic parameters reflecting a ganglion cells condition that testifies to good efficiency of a Hyperbaric Oxygenation in neuroprotection therapy glaucoma neuropathy. Hyperbaric Oxygenation can be recommended for out — patient treatment.

Key words: glaucoma, hyperbaric oxygenation, perimetry, campimetry.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОГ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на успехи в ранней диагностике и совершенствовании медикаментозного, лазерного и хирургического лечения, отдаленные функциональные результаты зачастую остаются неудовлетворительными.

ПОГ до сих пор занимает лидирующее место среди главных причин необратимой слепоты. Н.А. Quigley с соавторами прогнозируют 60,5 млн. больных глаукомой к 2010 г. [1]. Достаточно сказать, что за последние десятилетия частота слепоты от глаукомы в Беларуси и других развитых странах составляет 14–15 % от общего числа всех слепых. Заболеваемость глаукомой среди населения нашей страны в возрастной группе 40–45 лет составляет 1–1,5 % [2, 3]. Такой уровень распространенности глаукомы и ее место в структуре слабовидения делают это заболевание особенно важным с медико-социальной позиции.

Патогенез глаукомы включает два основных механизма: один из них действует в переднем отделе глаза и приводит, в конечном итоге, к повышению внутриглазного давления (ВГД), другой, локализующийся в заднем отделе глазного яблока, способствует развитию специфической атрофии зрительного нерва (ЗН) [4]. К настоящему времени многочисленными исследованиями доказана полиэтиологичность и полипатогенетичность глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Основными причинами прогрессирования ГОН помимо повышения ВГД, являются хроническая ишемия и гипоксия, связанные с нарушениями гемодинамики и реологических свойств крови регионарного и системного характера [5]. Наибольшее внимание в патогенезе привлекает сосудистый фактор. В типичных случаях поражение ЗН возникает вследствие ишемической аноксии [6]. Нарушения сосудистого тонуса в артериях ЗН, как правило, сочетаются с проявлениями сосудистой гипертензии, спазмом брахиоцефальных артерий. В результате снижается величина кровотока и экстракция кислорода из крови. Это приводит к потере клетками питательных веществ, накоплению свободных радикалов и продуктов метаболизма, которые являются эндогенными индукторами клеточного апоптоза. При этом поврежденные волокна действуют как источник токсических медиаторов, которые вызывают вторичную дегенерацию близкорасположенных нейронов, избежавших первичного повреждения. При этом образуются переокисли, оказывающие деструктивное влияние на мембраны и другие структуры клеток [7].

В последнее время пересмотрены некоторые фундаментальные положения, касающиеся меха-

низма гипоксических нарушений. Вводится понятие биоэнергетической гипоксии как «фазного процесса, начинающегося на субстратном участке дыхательной цепи с повреждением митохондриального ферментного комплекса I и распространяющегося по мере увеличения степени кислородной недостаточности к терминальному, цитохромному участку дыхательной цепи» [8].

Поиск новых направлений в комплексной терапии ГОН сохраняет свою актуальность до настоящего времени. В целях стабилизации зрительных функций при глаукоме основные воздействия направлены на гемодинамические и метаболические процессы зрительного нерва [9]. Из основных положений учения о биоэнергетической гипоксии вытекают подходы к ее лечению.

Одним из эффективных методов лечения заболеваний, в основе патогенеза которых ведущая роль принадлежит недостаточности кровообращения, в настоящее время считается гипербарическая оксигенация (ГБО). На основании вышеизложенного мы посчитали патогенетически оправданным применение ГБО при ГОН.

Цель настоящей работы — изучить степень клинической эффективности гипербарической оксигенации в комплексном лечении у больных первичной открытоугольной глаукомой.

Материал и метод

Исследование было проведено с участием 28 больных (53 глаза) с развитой (II) стадией ПОГ в возрасте от 45 до 75 лет, в среднем $64,5 \pm 2,2$ года (мужчин — 12, женщин — 16). Все пациенты находились на оптимальном капельном режиме. ВГД не превышало 22 мм рт. ст. У 8 больных (9 глаз) ранее была проведена антиглаукомная синустрабекулэктомия с базальной иридэктомией, у 3 (4 глаза) — непроникающая глубокая склерэктомия, у 1 (2 глаза) — лазерная трабекулопластика.

В группу исследования включались пациенты, не получавшие в течение 2 последних месяцев комплексную терапию глаукомной оптической нейропатии, не имеющие противопоказаний со стороны органа слуха.

Из сопутствующей патологии в 14 случаях (50 %) отмечали гипертоническую болезнь, у 10 больных (35,7 %) — напротив, артериальную гипотензию.

ГБО проводили всем больным в отечественной одноместной барокамере ОКА–МТ с режимом сатурации до 1 ати. Вначале осуществляли пробный сеанс длительностью до 30 мин. При хорошей переносимости экспозицию увеличивали до 40–60 мин. Курс состоял из 10 ежедневных процедур.

Основой терапевтического действия ГБО является значительное увеличение кислородоемкости всех тканевых жидкостей организма, позволяющее быстро повысить содержание

кислорода в клетках, находящихся в состоянии гипоксии за счет высокого кислородного потока и увеличения способности кислорода к диффузии [10]. ГБО уменьшает уровень потребления кислорода тканями, одновременно повышая коэффициент его использования, значительно увеличивает функциональную активность синапсов, улучшает нервно-мышечную передачу, способствует восстановлению ауторегуляции мозгового и периферического кровообращения, активизирует репаративные процессы в мышцах, коже, слизистых оболочках и периферических нервах [11].

Каждый пациент был комплексно обследован до начала лечения и после его завершения по следующей схеме:

— определение остроты зрения по общепринятой методике с использованием таблицы Сивцева;

— электронная тонография (тонометр-тонограф ТНЦ-100) с оценкой P_0 , коэффициента легкости оттока (С);

— кинетическая изоптопериметрия на полусферическом периметре фирмы Carl Zeiss (Германия) в условиях темновой адаптации белыми стимулами диаметром 0,25 мм разных степеней яркости. Для статистической обработки изменения полей зрения использовали методику определения суммарной величины поля зрения по 8 меридианам в угловых градусах;

— кампиметрия; в динамике оценивали площадь, занимаемую абсолютными и относительными скотомами (в процентах, %);

— скорость кровотока в глазничной артерии (ГА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) измеряли методом цветного доплеровского исследования на ультразвуковом сканере «Toshiba-140 А» с использованием датчика 7,5 мГц. Для оценки сопротивления в вышеотмеченных сосудах использовали индекс резистентности (ИР), который отражает сосудистую резистентность и может варьировать от 0 до 1. Более высокие значения указывают на большую сосудистую резистентность.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специализированного па-

кета анализа данных Microsoft Excel и программы «Statistica» 6.0.

Результаты исследования

Непосредственно после курса лечения ГБО группы пациентов с развитой ПОГ не было отмечено существенного улучшения остроты зрения. В пяти случаях было зарегистрировано повышение остроты зрения на 0,1, что косвенно могло свидетельствовать об эффективности терапии и объяснялось расширением поля зрения в центральной зоне.

При электронной тонографии, проведенной до и после курса лечения, отмечено некоторое снижение истинного ВГД в среднем на 0,65 мм рт. ст. — с $14,5 \pm 0,7$ до $13,9 \pm 0,63$ мм рт. ст. за счет увеличения роста коэффициента легкости оттока (С) с $0,2 \pm 0,034$ мм³/мин/мм рт. ст. до $0,23 \pm 0,026$ мм³/мин/мм рт. ст., однако разница не была статистически значимой. Поскольку в процессе исследования местный гипотензивный режим не менялся, то теоретически улучшение гидродинамики можно связать с комплексным воздействием ГБО на метаболические процессы.

Основным в оценке комплексного лечения стал анализ результатов кинетической изоптопериметрии до и после курса. Существенной оказалась положительная статистически достоверная динамика при анализе ответов на самый слабый (А) стимул: до лечения — $17 \pm 5,0$, после — $26 \pm 4,5$ угл. град. ($p < 0,05$). Динамика ответа на менее яркий стимул (В) также указывает на некоторое улучшение полей зрения: с $52 \pm 11,8$ до $59 \pm 10,1$ угл.град. Динамика ответа на наиболее яркий стимул (С) была несущественной, что обусловлено его низкой чувствительностью. Статистически значимая положительная динамика поля зрения на стимулы А и В свидетельствует об эффективном нейропротекторном действии ГБО и подтверждает некоторую обратимость патологических процессов в сенсорном отделе сетчатки.

Данные кампиметрии свидетельствуют о положительной динамике изменения площади как абсолютных, так и относительных скотом: с $53,3 \pm 6,9$ до $45,5 \pm 6,3$ % — для абсолютных и с $13,7 \pm 4,6$ до $10,8 \pm 4,4$ % — для относительных (рисунок 1).

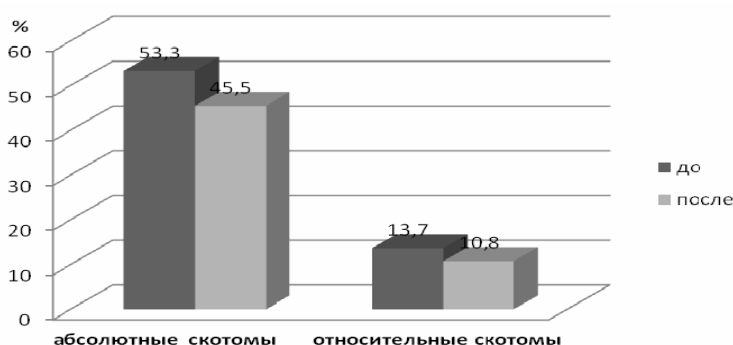


Рисунок 1 — Динамика кампиметрии

Артериальное давление под влиянием гипербарической оксигенации у пациентов с ПОГ не претерпевало достоверных изменений.

Результаты исследований гемодинамических показателей представлены в таблице 1. Систолическая скорость кровотока и ИР изменились статистически значимо ($p < 0,05$).

У пациентов под влиянием ГБО наблюдается увеличение показателей максимума сис-

толической скорости в ГА. Несмотря на отсутствие выраженных изменений диастолической скорости, индекс резистентности в ГА под влиянием ГБО снижается. Скорость кровотока в ЦАС значительно ниже по сравнению с ГА. Обращает на себя внимание тот факт, что в ЦАС больных ПОГ наблюдается снижение максимума диастолической скорости кровотока и снижение ИР.

Таблица 1 — Динамика скорости кровотока у больных ПОГ до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения
Глазничная артерия: систола, см/с	32,4 ± 0,7	35,4 ± 0,8 ($p < 0,05$)
диастола, см/с	10,6 ± 0,6	11,4 ± 0,4
ИР	0,77 ± 0,007	0,71 ± 0,006
Центральная артерия сетчатки: систола, см/с	13,7 ± 0,5	13,1 ± 0,2
диастола, см/с	4,0 ± 0,1	3,9 ± 0,1
ИР	0,73 ± 0,006	0,68 ± 0,005

Нормализация микроциркуляции с увеличением кровотока за счет вазодилататорного или вазоконстрикторного эффекта под воздействием ГБО, по-видимому, связана с изменением активности α - и β -адренорецепторов сосудов. Кроме того, следует принять во внимание, что скорость кровотока ЦАС более вариабельна по отношению к ВГД, чем в ГА [12].

При интерпретации изменений индекса резистентности в ГА и ЦАС у пациентов с ПОГ следует помнить, что в малых артериолах поток крови встречает значительное сопротивление, которое является одним из регуляторных механизмов, определяющих количество крови, поступающее в структуры глаза. Хотя цветной доплер не позволяет прямо оценить объем и качество крови, проходящей через исследуемые сосуды, тем не менее он дает нужную информацию о состоянии сосудистого тонуса. Тот факт, что после курса ГБО снижается индекс резистентности как в ГА, так и в ЦАС позволяет утверждать, что гипербарическая оксигенация нивелирует гемодинамические расстройства в экстра- и интраокулярных сосудах, что способствует стабилизации глаукомной оптической нейропатии.

Выводы

1. Включение ГБО в комплекс лечебных мероприятий при ПОГ приводит к улучшению основных функциональных показателей, с частичным восстановлением функции зрительного нерва, что подтверждается результатами кампиметрии и периметрии.

2. ГБО эффективна как метод нейропротекторной терапии при глаукомной оптиче-

ской нейропатии. Она не препятствует применению других лечебных и реабилитационных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Goldberg, I. Glaucoma in the 21 st Century / I. Goldberg // Hartcourt Health Communication / London: Mosby Int., 2000. — P. 4–8.
2. Бирич, Т. А. Глаукома как социальная проблема в Беларуси / Т. А. Бирич // Тез. докл. 10 съезда офтальмологов Украины. — Одесса, 2002. — С. 171–172.
3. Яхницкая, Л. К. Ближайшие результаты дифференцированной хирургии глауком / Л. К. Яхницкая, Т. А. Гюрджан, О. Н. Кардаш // Здоровоохранение. — 2000. — № 1. — С. 39.
4. Джумова, М. Ф. Ранняя диагностика первичной открытоугольной глаукомы методом автоматической статической компьютерной периметрии / М. Ф. Джумова // Матер. науч.-практ. конф. офтальмологов, посвященной 100-летию со дня рождения Т. В. Бирич. — Мн., 2005. — С. 21–27.
5. Guthauser, U. Blood flow in glaucoma / U. Guthauser // Curr. Opin. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 16. — P. 79–83.
6. Barcsay, G. The diameters of human retinal branch vessels do not change in darkness / G. Barcsay, A. Seres, J. Nemeth // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, № 7. — P. 3115–3118.
7. Anderson, D. R. // Automated Static Perimetry. — Mosby, 1998. — P. 209.
8. Марченко, Л. Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва / Л. Н. Марченко. — Мн.: УП ИВЦ Минфина, 2003. — 363 с.
9. Leske, M. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifests Glaucoma / M. Leske, A. Heijl // Arch. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121. — P. 48–56.
10. Руководство по гипербарической оксигенации / Под ред. С. Н. Ефуни. — М., 1986. — 231 с.
11. Карлов, В. А. Неврология лица / В. А. Карлов. — М., 1991. — 274 с.
12. Позняк, Н. И. Гемодинамика глаз у больных первичной открытоугольной глаукомой / Н. И. Позняк, Н. М. Ковшель, И. Л. Григоревич // Здоровоохранение. — 2000. — № 1. — С. 37–38.

УДК 611.013

**СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ
(обзор литературы)**

С. Н. Нимер

Гомельский государственный медицинский университет

Стволовые клетки могут давать начало любым клеткам организма — и кожным, и нервным, и клеткам крови. Сначала полагали, что во взрослом организме таких клеток нет и существуют они лишь в самом раннем периоде эмбрионального развития. Однако в 70-е годы А. Я. Фриденштейн с соавторами обнаружил стволовые клетки в мезенхиме (строме) «взрослого» костного мозга, в дальнейшем их стали называть стромальными клетками.

Ключевые слова: стволовые клетки, эмбриональные и взрослые, биомедицина.

**STEM CELLS
(references review)**

S. N. Nimer

Gomel State Medical University

Stem cells have the remarkable potential to develop into many different cell types in the body. Serving as a sort of repair system for the body, they can theoretically divide without limit to replenish other cells as long as the person or animal is still alive. When a stem cell divides, each new cell has the potential to either remain a stem cell or become another type of cell with a more specialized function, such as a muscle cell, a red blood cell, or a brain cell.

Key words: stem cells, embryonic and adult, biomedicine.

Введение

Открытие стволовых клеток (СК) считается одним из важнейших достижений человечества. Его ставят в один ряд с такими грандиозными событиями в науке, как расшифровка генома человека и открытие двуспиральной цепочки ДНК. Способность любых СК давать разные клеточные типы делает их весьма удобной системой для изучения молекулярно-генетических событий, обуславливающих дифференцировку клеток. Благодаря своей способности дифференцироваться в любую ткань, СК могут применяться для лечения огромного количества заболеваний. Поэтому всестороннее изучение СК является одной из актуальных и перспективных областей современной медицины.

Цель исследования: изучить современные представления о СК: их отличительные особенности, классификацию, способы и источники выделения, а также их использование в клинической медицине.

Обсуждение

Понятие «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани [1].

Впервые термин «стволовая клетка» был введен в 1908 г. русским гематологом А. Максимовым на съезде гематологического общества в Берлине [2]. В июле-августе 1963 г. был выполнен самый первый эксперимент с пупо-

винной кровью от 17 детей, которая была имплантирована взрослой женщине с метастазирующей саркомой, в результате чего наступило временное улучшение, но женщина умерла в марте 1964 г. Исследователи хотели показать, что кровь новорожденных содержит факторы, подавляющие канцерогенез. Также в середине 60-х гг. советские ученые А. Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков закладывают основы науки о СК костного мозга [2]. В 1969 г. Е. Д. Томас произвел первую пересадку костного мозга больному лейкемией. В начале 70-х гг. Л. Стивенс впервые использует термин «эмбриональные стволовые клетки». В марте 1970 г. была первая попытка вылечить больного лейкемией путем трансплантации пуповинной крови, взятой от 8 разных детей. У пациента, 16-летнего мальчика, произошла реакция трансплантат против хозяина, но она была временной, возможно, за счет предварительной химиотерапии. В дальнейшем он окончательно вылечился после химиотерапии. В 80-е гг. — первая трансплантация СК, полученных из периферической крови методом афереза. В 1988 г. Э. Глюкман в клинике Святого Людвига в Париже провела первую операцию по трансплантации пуповинной крови ребенку с анемией Фанкони. С момента этой трансплантации в мире было проведено около тысячи пересадок гемопоэтических стволовых клеток, из них 60 % — по поводу злокачественных заболеваний крови, 6 % — по поводу нейробластомы и 34 % — по поводу незлока-

чественных заболеваний. Родственные трансплантации дают лучшие терапевтические результаты, чем неродственные. Среди факторов, ассоциированных с большей выживаемостью при родственных и неродственных пересадках гемопоэтических стволовых клеток: небольшой возраст реципиентов, ранняя диагностика заболевания. В 1981 г. появились первые сообщения о выделении эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) из внутренней клеточной массы 3,5-дневной бластоцисты мыши. В 1900 г. Е. Д. Томас, впервые осуществивший пересадку костного мозга, получил Нобелевскую премию в области медицины вместе с Дж. Мюрреем, который впервые пересадил почку. В 1998 г. американским ученым Джеймсу Томсону и Джону Беккеру удалось выделить человеческие ЭСК и получить первые линии этих клеток. В этом же году была осуществлена первая пересадка нейтральных стволовых клеток человеку после инсульта (США). В 2001 г. Ф. Менаш успешно пересадил аутологичные скелетные миобласты больному с инфарктом миокарда.

В настоящее время клеточная трансплантология продолжает стремительно развиваться. Активно ведутся исследования в области получения плюрипотентных соматических клеток животных и человека. Принципиально описаны два пути, посредством которых это может быть достигнуто. Это использование методов клонирования (например, клеточного слияния, переноса ядер соматических клеток в овоцит второго деления мейоза (somatic cell nuclear transfer, SCNT)) [9] и индукция репрограммирования с получением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (induced pluripotent stem cells, iPS cells), сходных с ЭСК [9, 10]. В 2006 году японским ученым впервые удалось получить СК, не отличающиеся по своим свойствам от СК эмбриона и дифференцированных клеток млекопитающих. По данным исследователей из Университета Киото, полученные ими «индуцированные полипотентные стволовые клетки» обладают всеми характеристиками СК и могут превращаться в клетки любых тканей организма млекопитающих. В эксперименте использовались клетки соединительной ткани (фибробласты), взятые из эмбрионов мышей, а также клетки взрослых животных [12]. В ходе предыдущих исследований было установлено, что при смешении с ЭСК обычные дифференцированные клетки млекопитающих могут «перепрограммироваться» и вновь превращаться в СК [8]. При попытке установить факторы, управляющие этим превращением, ученые выделили 24 гена, участвующих в регулировании поведения СК. До этого открытия единственным доступным источником полипотентных стволовых клеток были 5–6-дневные эмбрионы — бласто-

цисты. И уже год спустя, в 2007 году, ученые смогли превратить СК взрослого человека в ЭСК. Ученые под руководством Ш. Яманаки (Япония) и Д. Томсона (США) научились изменять взрослую клетку дермы человека (фибробласт), превращая ее в аналог ЭСК. Полученные клетки ученые назвали индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками, по функциям очень похожими на ЭСК. В этих работах индукцию плюрипотентности производили на разных клеточных культурах и сравнивали полученные клетки между собой и с контролем — ЭСК человека. S. Yamanaka использовал взрослые дермальные фибробласты, веретеновидные синовиоциты и неонатальные фибробласты крайней плоти [11], а J. A. Thomson — неонатальные и фетальные фибробласты. Схема репрограммирования предполагает внедрение в клетки исходной культуры дифференцированных клеток генов плюрипотентности, сверхэкспрессия которых призвана вернуть дифференцированную клеточную популяцию к плюрипотентному состоянию.

Ш. Яманака использовал четыре гена, которые самым активным образом работали в ЭСК, и сделал конструкции с ними на основе ретровируса. Ретровирус осуществляет доставку и внедрение этих генов в ядро и геном фибробласта. В результате в фибробласте появились четыре новых гена. Эти гены есть и в самой взрослой клетке, но они молчат. Полученные клетки становились похожими на ЭСК, т. е. в результате модификации они возвращались в свое эмбриональное состояние. Затем эта технология была перенесена на фибробласты человека. Подобную же работу для проверки результатов Яманаки проделала группа под руководством Р. Ениша из Кембриджского университета. И получила аналогичные результаты.

Это значительный прорыв в области клеточной трансплантологии, так как огромное количество религиозных и общественных организаций придерживаются мнения, что разрушение эмбрионов человека в интересах науки является жестоким убийством и кощунством над природой, недопустимым с этической точки зрения. Кроме того, клиническое применение стволовых клеток, полученных из эмбрионов, осложняется тем, что такие клетки обладают индивидуальным генотипом, отличающимся от генотипа пациентов. Это может привести к отторжению клеток при их имплантации больному, как это часто происходит при пересадке донорских органов. При получении СК по новой методике их источником могут быть клетки самого пациента, что полностью снимает проблему отторжения.

В настоящее время стволовые клетки в зависимости от происхождения делят на три категории: эмбриональные, фетальные и взрослые стволовые клетки [1].

Эмбриональные стволовые клетки — стволовые клетки, выделяемые из ранних эмбрионов (на этапе бластоцисты или из полового зачатка 5-недельных эмбрионов) или тератокарциномы (опухолевой линии) *in vitro*.

ЭСК, в свою очередь, подразделяют на:

1. *Тотипотентные* — клетки эмбрионов и внезародышевых оболочек клетки до имплантации (11 день после оплодотворения), способные дифференцироваться в полноценный организм.

2. *Полипотентные* — клетки эмбриона с постимплантационного периода до 8 недели включительно, способные дифференцироваться в целостный орган или тканевую структуру.

Фетальные стволовые клетки — клетки, находящиеся в пуповинной крови, плаценте, способные трансформироваться в разные типы клеток (мультипотентные клетки).

Клетки взрослого организма:

1. *Гемопоэтические стволовые клетки*, находящиеся в кроветворных органах и крови, способные давать начало, в основном, различным росткам кроветворения.

2. *Мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки*, находящиеся в костном мозге, обладающие способностью к дифференцировке в остеобласты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миоциты, фибробласты.

3. *Стволовые клетки других тканей (регионарные)*, например, кожи, сосудов, нервной ткани и других находятся в соответствующих тканях и дифференцируются в клетки этих тканей [1].

Несмотря на все открытия в области выделения СК, ЭСК остаются наиболее изучаемой и используемой категорией по сравнению с фетальными стволовыми клетками и СК взрослого организма. Для ЭСК характерно два варианта запрограммированного поведения в культуре: 1) незрелые ЭСК длительно размножаются в присутствии фидерного слоя клеток и ростовых факторов; 2) после наработки массы недифференцированных клеток размножение их останавливают, изменяя условия культивирования [3]. Чтобы поддерживать недифференцированный фенотип ЭСК при культивировании, разработано использование клеточного — фидерного слоя. Как правило, в качестве фидерного слоя применяют первичные эмбриональные фибробласты или перевиваемые фибробласты (STO) мыши, митотически инактивированные гамма-излучением. Сохранение плюрипотентности ЭСК мыши в культуре (*in vitro*) достигается добавлением цитокинов. Клетки фидерного слоя продуцируют фактор/факторы, которые предохраняют дифференцировку и поддерживают пролиферацию ЭСК и их плюрипотентность [6]. Более ранние тотипотентные ЭСК дифференцируются в любую из 250 линий специализированных клеток органов. Не-

обходимо подчеркнуть, что ЭСК *in vitro* не продуцируют клеток трофобласта, плаценты, т. е. потенции генома ЭСК меньше зиготы. Соответственно биологический статус ЭСК меньше статуса раннего зародыша. Плюрипотентные ЭСК дают более ограниченный спектр фенотипов. Например, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), локализованные в опорно-сосудистом каркасе органов, дифференцируются в культуре только в клетки хряща, кости, кардиомиоциты и миоциты. Монопотентные стволовые клетки (мышц, жировой ткани, периферических нервов) созревают до одного преобладающего фенотипа клеток [13].

Одним из важных свойств ЭСК является способность к формированию особых клеточных пространственно хаотичных структур (образований) — эмбриоидных тел (ЭТ). ЭТ образуются при определенных условиях культивирования: при удалении из среды фактора ингибиции дифференцировки; при достижении определенной плотности клеток в культуре или при удалении фидерного слоя. В ЭТ нередко формируется полость (подобная таковой желточного мешка). При прикреплении к субстрату клетки ЭТ дифференцируются в различные типы клеток и тканей (крови, мышц, нервов, эпителии). При определенных условиях (подавление иммунитета) введение ЭСК животным приводит к формированию тератом, содержащих элементы различных дифференцированных тканей и СК [6].

В отличие от специализированных клеток ЭСК сохранили уникальную потенцию наборами мРНК «ранних» генов эмбриогенеза. ЭСК обходятся без многих блоков трансигнализации, которые используют дифференцированные клетки. ЭСК для контакта с микроокружением используют минимальное число рецепторов, сигнальных белков, транскриптаз хроматина. Между тем наборы «housekeeping genes», обслуживающих потоки энергии, веществ, метаболизм экспрессированы на уровне дифференцированных клеток. Второй важнейшей характеристикой незрелых ЭСК в культуре является высокий потенциал пролиферации.

Получение специализированных клеток из ЭСК с варьирующим фенотипом идет в двух направлениях: а) через спонтанно формирующиеся эмбриоидные тельца (плюрипотентную зародышевую ткань); б) через культуру одиночных клеток ЭСК путем стимуляции начальной дифференцировки в трансфицированных клетках. Например, стимуляцию кардиогенеза вызывают лишней дозой гена Nkx-5-2, эритропоэза — лишней дозой НохВ4, нейрогенеза — лишней дозой Neuro D, миогенеза — лишней дозой Myo D гена. Кардиомиоциты, которые получают этим способом, имеют пол-

ный фенотип, набор рецепторов и электровозбудимые ионные каналы, но их выживаемость *in vitro* ограничена по сравнению с кардиомиоцитами, получаемыми из эмбрионидных телес. Различия двух клеточных популяций кардиомиоцитов проявляются не на уровне элементарного биохимического фенотипа, а на уровне поведения клеток, которое определяется согласованной работой всех биохимических машин и *soft-программ* кардиомиоцитов.

Сейчас ЭСК широко используются при геном таргетинге (для анализа роли определенных генов в процессе развития, с целью моделирования и корректирования наследственных заболеваний человека), при создании трансгенных животных. ЭСК являются источником тотипотентных ядер при клонировании животных.

С помощью ЭСК удалось выяснить первые гены либо комбинации генов, реализующие трехмерную карту зародыша, а также коды линейного созревания клеток-предшественниц в зрелые функциональные единицы органов (дольки печени, альвеолы легкого, нефроны почек) [2].

Группа американских ученых под руководством Е. Мизей показала, что СК, куда бы их ни имплантировали, способны достигать поврежденного места, в частности, мозга, и обеспечивать там восстановительные процессы. Так, после внутривенного введения взрослым мышам стромальных стволовых клеток во многих областях мозга (включая неокортекс, гиппокамп, таламус, ствол мозга и мозжечок) были обнаружены различные нейральные производные. Впрочем, литературные данные по этой проблеме весьма противоречивы. Однако если к культуре стромальных стволовых клеток добавить ретиноевую кислоту, в них обнаруживаются нейральные маркеры. Такие клеточные культуры харьковские хирурги небезуспешно применяли для лечения болезни Паркинсона, вводя их в область полосатого тела.

С помощью ЭСК разрабатываются эффективные технологии лечения многих наследственных заболеваний, которые не удалось решить методами молекулярной генетики, включая средства генной терапии. Прежде всего, в целях экстренной помощи (острая недостаточность органа) обоснованы и допустимы трансплантации аллогенных стволовых клеток, которые в определенных условиях микроокружения способны дать ростки донорской ткани в органе-реципиенте в количестве, достаточном для компенсации генетического дефекта [14]. Доказано, что лишь 3–5 % генетически нормальных клеток достаточно, чтобы восстановить утраченную биохимическую функцию поврежденной печени, скелетной мышцы, эндокринной железы [4].

С помощью ЭСК впервые верифицированы два источника хондроцитов. Как известно,

в ходе эмбриогенеза *in situ* преобладающая клеточная масса хряща возникала из мезенхимальных стволовых клеток [15]. Под влиянием других сигналов тотипотентные мезенхимальные стволовые клетки человека хорошо дифференцировались в адипоциты.

Последний характерный пример нового прорыва с ЭСК — лабораторное получение клеток эндокринной части поджелудочной железы в обход органогенеза. В ранних наблюдениях было показано, что часть клеток в культуре нейтральных стволовых клеток спонтанно дифференцировались в клетки, продуцирующие инсулин. Позже было обнаружено сходство программы начальной генной экспрессии в нейральные стволовые клетки и эндокринной части поджелудочной железы. Стволовые клетки поджелудочной железы и головного мозга имели общие экспрессированные гены [18]. Возникновение инсулин-продуцирующих клеток требовало более однородной популяции некоммитированных клеток в культуре. Некоторые клеточные примеси блокировали программу созревания эндокринных клеток поджелудочной железы.

Интересную совместную работу провели сотрудники трех академических научных учреждений — Института биологии гена, Института биологии развития и Института молекулярной биологии. При пересадке кусочков эмбриональной нервной ткани дрозофилы в мозг крысы заметили, что вокруг трансплантата не формируется рубцовая ткань. Оставалось выяснить, за счет чего это происходит. С помощью достаточно тонких экспериментов удалось установить, что образованию рубца препятствуют белки теплового шока, которые синтезируются в клетках дрозофилы при температуре тела млекопитающих. Значит, добавление ксенотрансплантата (ткани дрозофилы) к эмбриональной нервной ткани крысы спасает аллотрансплантат от нашествия рубцовой ткани. Так появилась возможность использовать белки теплового шока в клеточной и генной терапии различных заболеваний.

Также хорошо известно, что стволовые эндотелиальные клетки сейчас широко используются в опытах на животных для экспериментальной неоваскуляризации сердца, почек, других паренхиматозных органов [2]. В лаборатории прослежен по этапам путь созревания ЭСК в стволовую эндотелиальную клетку и налажено производство этих уникальных клеток со скоростью около 10 клеток в минуту.

В настоящее время также значительно возрос интерес к пуповинной крови как к альтернативному источнику репопулирующих гемопоэтических клеток, пригодных для трансплантации [7]. СК, содержащиеся в пуповин-

ной крови, относятся к гемопоэтическим стволовым клеткам, происходящим из мезодермы. Эти клетки не являются тотипотентными, но ряд специальных исследований показывает, что они являются плюрипотентными стволовыми клетками, т. е. низкодифференцированными и менее иммунореактивными по сравнению со специализированными клетками. Данный вид СК широко используется для лечения многих заболеваний крови.

Получение СК состоит из двух последовательных этапов (сбор и выделение). Сбор пуповинной крови осуществляется после рождения ребенка и отделения его от последа, когда плацента еще находится *in utero* или после ее рождения — *ex utero*, а также при кесаревом сечении (*ex utero*). Установлено, что если с момента рождения до отделения новорожденного от плаценты проходит не более 30 секунд, то собираемый объем крови в среднем на 25–40 мл больше, чем при более позднем отделении ребенка. Причем отмечено, что раннее отделение ребенка от последа не влечет за собой каких-либо отрицательных последствий для новорожденного. Контейнеры для сбора крови наполняются специальными консервантами и антикоагулянтами. Следующим этапом работы с пуповинной кровью является выделение стволовых или так называемых ядросодержащих клеток.

Из МСК пуповинной крови были получены костная, хрящевая и жировая ткани и что самое важное — нейро- и гепато-подобные клетки.

Краткосрочное хранение пуповинной крови не должно превышать трех суток. Долгосрочное хранение выделенных клеток осуществляют методом криоконсервирования, т. е. замораживают в присутствии различных криопротекторов и хранят в специальных хранилищах в парах жидкого азота при температуре $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Наблюдения, которые проводили в течение многих лет над клетками костного мозга, позволяют предполагать, что хранение стволовых клеток пуповинной крови без потери их свойств может происходить 25–30 лет.

СК сохраняются и во взрослом организме. Однако доля СК в тканях взрослого организма, как правило, очень мала. Из-за этого возможности органов по регенерации сильно ограничены. Люди рождаются, когда в костном мозге на 10 тысяч стволовых кроветворных клеток приходится одна стромальная клетка. У подростков стромальных клеток уже в 10 раз меньше. К 50 годам на полмиллиона стволовых — одна стромальная клетка.

Обнаружить СК можно с помощью специальных методов благодаря тому, что в «нативных» стволовых клетках и их производных синтезируются специфические белки, которые выявляются с помощью иммуногистохимической

техники. На каждый белок получают антитела, которые метят флюоресцирующим красителем. Такой реагент выявляет белки, присутствующие в стволовых клетках на разных стадиях развития. Так, нейральные стволовые клетки содержат белок нестин. Когда они вступают на путь специализации, в них появляется новый белок — виментин. Если клетки развиваются в нейральном направлении, то синтезируются соответствующие маркирующие белки — нейрофиламентные, b3-тубулин, энолаза и др. Когда клетки специализируются как вспомогательные, глиальные, появляются другие маркеры, например, глиальный фибриллярный кислый белок, белок S-100 и др.

СК присутствуют в костном мозге. Небольшие их количества присутствуют в тканях многих органов (например, в базальном слое эпидермиса — СК эпидермиса, в криптах кишечника, стволовые клетки кишечника). Такие СК называются региональными (соматическими). При повреждении тканей соответствующего органа находящиеся в нем стволовые клетки мигрируют к зоне повреждения, делятся и дифференцируются, образуя в этом месте новую ткань. Регионарные стволовые клетки, в свою очередь, могут быть получены как из эмбрионов и плодов, так и тканей взрослого организма (например, костный мозг, периферическая кровь). Таким образом, в настоящее время по способу получения выделяют 2 группы стволовых клеток: аллогенные (полученные из донорского материала) и аутологичные, или собственные.

Проводятся эксперименты по применению СК костного мозга для лечения ишемии конечностей и ишемического инсульта. При этом была показана эффективность трансплантации мезенхимальной стволовой фракции костного мозга МСК [14–15]. У крыс с моделью ИИ после трансплантации человеческих МСК улучшалось кровоснабжение в ишемизированных областях и восстанавливалась утраченная в результате инсульта функция мозга. Было доказано, что ведущую роль в функциональном восстановлении после инсульта играет ангиогенез и стимулирующее действие ростовых факторов, которые выделяются клетками. Результаты исследования по трансплантации клеток пуповинной крови, выполненное Borlongan на модели ишемического инсульта, подтверждают, что клетки не мигрируют через ГЭБ, а лишь стимулируют эндогенный нейро- и ангиогенез.

Ведутся исследования по использованию СК костного мозга для лечения инфаркта миокарда. По данным American Heart Association (Американского кардиологического общества) за 2000 г., у крыс с искусственно вызванным инфарктом 90 % стромальных клеток костного мозга, введенных в область сердца, полностью

перерождаются в клетки сердечной мышцы. Также стромальные клетки под влиянием определенных факторов могут дифференцироваться в нервные клетки. В ходе эксперимента было установлено, что через две недели после добавления специального сигнального вещества в культуру стромальных клеток они уже на 80 % состоят из нейронов [16].

Заключение

Использование СК — одно из самых перспективных направлений развития современной медицины. Сегодня огромное количество научных фактов свидетельствует в пользу эффективности применения СК при целом ряде тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и опорно-двигательного аппарата. Операции на людях по применению СК в клинике исчисляются уже тысячами, и эти данные отражены в ведущих научных журналах мира. Но в то же время, на этапе непосредственного применения ЭСК возникает много проблем. Среди них соблюдение правовых и этических норм, лицензирование клеточных технологий, риск малигнизации ЭСК в процессе их культивирования и в посттрансплантационном периоде, а также регулирование дифференцировки клеток. Большинство из этих вопросов пока не нашли своего окончательного решения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток / Ю. Б. Белоусов [и др.]; под общ. ред. Ю. Б. Белоусова // Этическая экспертиза биомедицинских исследований. — 2005. — Т. 7, № 1.
2. Деев, Р. В. Научное наследие Александра Максимова и современность / Р. В. Деев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2005. — № 1. — С. 4–11.
3. Репин, В. С. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина / В. С. Репин, А. А. Ржанинова, Д. А. Шаменков. — М., 2002. — 176 с.
4. Репин, В. С. Эмбриональная стволовая клетка / В. С. Репин // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2001. — № 2. — С. 3–8.
5. Фриденштейн, А. Я. Стволовые остеогенные клетки костного мозга / А. Я. Фриденштейн // Онтогенез. — 1991. — Т. 22, № 2. — С. 189–196.
6. Савченкова, И. П. Эмбриональные стволовые клетки в биологии: настоящее и будущее / И. П. Савченкова. — Дубровицы, 1999. — 97 с.
7. Гришина, В. В. Криоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови / В. В. Гришина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2007. — № 8. — С. 91–92.
8. Берснев, А. В. Эмбриональная стволовая клетка обладает способностью репрограммировать ядро взрослой соматической клетки / А. В. Берснев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2005. — № 2. — С. 19–20.
9. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer / J. A. Byrne [et al.] // Nature. — 2007. — Vol. 450. — P. 497–502.
10. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors / K. Takahashi [et al.] // Cell. — 2007. — № 5. — P. 861–872.
11. Yu, J. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells / J. Yu, M. A. Vodyanik, J. A. Thomson // Science. — 2007. — Vol. 318. — P. 1917–1920.
12. Takahashi, K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // Cell. — 2006. — Vol. 126. — P. 663–676.
13. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells / M. Korbling [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 770–772.
14. Globin gene expression is reprogrammed in chimeras generated by injecting adult hepopoietic stem cells into mouse blastocysts / H. Geiger [et al.] // Cell. — 1998. — Vol. 93. — P. 1055–1065.
15. ESC-derived chondrogenic differentiation in vitro: the role of BMP-2 and BMP-4 / J. Kramer [et al.] // Mech.Dev. — 2000. — № 92. — P. 193–205.
16. Petit-Zeman, S. Regenerative Medicine / S. Petit-Zeman // Nature Biotechnol. — 2001. — № 19. — P. 201–205.
17. Azim Surani, M. A new route to rejuvenation / M. Azim Surani, Anne McLaren // Nature. — 2006. — Vol. 443. — P. 284–285.
18. Insulin-secreting cells derived from ESC normalize glycemia in diabetic rats / B. Soria [et al.] // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 157–162.

Поступила 08.08.2008

УДК 616.33-002.44-053.2

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

А. А. Козловский, С. К. Лозовик

Гомельский государственный медицинский университет

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ особенностей течения язвенной болезни у 73 детей на современном этапе. Установлено, что язвенная болезнь чаще диагностируется у городских мальчиков, чем у девочек. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. Для 1/3 пациентов характерно рецидивирующее течение язвенной болезни. Выявлена высокая частота сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь, физическое развитие, клинические особенности, сопутствующая патология.

MODERN ISSUES OF STOMACH ULCER IN CHILDREN

A. A. Kozlovsky, S. K. Lozovik

Gomel State Medical University

In course of research a retrospective analysis of 73 cases of child stomach ulcer and its peculiarities at the modern stage has been conducted. It was ascertained that stomach ulcer was diagnosed more often among city boys than

among girls. The morbidity peak falls at the adolescent age. Relapse of stomach ulcer is characteristic to 1/3 of patients. High frequency of combined pathology of a gastrointestinal tract was revealed.

Key words: children, stomach ulcer, physical development, clinical peculiarities, an attendant pathology.

Введение

Хронические заболевания органов пищеварения у детей широко распространены и не имеют тенденции к снижению. В структуре хронической патологии органов пищеварения у подростков ведущее место занимают заболевания гастродуоденальной области, среди них эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта — хронический гастрит (гастродуоденит) с эрозиями и язвенная болезнь с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, реже в желудке [1, 2, 3]. Обращает на себя внимание тот факт, что болезни пищеварительной системы начинаются еще в дошкольном возрасте, часто рецидивируют, значительно влияют на качество жизни и могут приводить к ранней инвалидизации детей. Распространенность гастритов с эрозиями у детей подросткового возраста в 2,5 раза выше, чем у детей в возрасте до 15 лет, а при язвенной болезни этот показатель увеличивается в 7,4 раза [4, 5, 6].

Многолетние наблюдения показывают, что у детей хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть не только основным заболеванием, но и сопутствующим другим болезням пищеварительной системы (хроническому холециститу, панкреатиту, гепатиту, колиту и т. д.), а также развиваются на фоне многих заболеваний, требующих длительного применения лекарственных средств [3, 7].

Внедрение в педиатрическую практику современных методов диагностики хронических заболеваний гастродуоденальной области позволило улучшить их распознавание на ранних этапах развития болезни. В то же время кратковременные периоды клинической ремиссии при частых рецидивах болезни свидетельствует о низком качестве лечения и реабилитации больных.

Актуальность проблемы язвенной болезни у детей определяется высокой частотой, хроническим рецидивирующим ее течением и возможностью опасных для жизни осложнений.

Цель исследования: изучить некоторые клинико-эпидемиологические и морфофункциональные особенности эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

Материал и метод

Исследование было ретроспективным. Проанализированы 135 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 1 Гомельской областной детской клинической больницы с января 2003 г. по декабрь 2007 г. с диагнозом язвенная болезнь. Часть больных наблюдалась в динамике во время их пребывания в стационаре по поводу обострения процесса.

Результаты исследования

В исследование включено 73 пациента в возрасте от 6 до 16 лет. Установлено, что в структуре язвенной болезни у детей язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки диагностирована у 70 пациентов (95,9 %), редко отмечалась язвенная болезнь желудка (3 пациента, 4,1 %). В целом язвенная болезнь у мальчиков (43 человека, 58,9 %) встречалась чаще, чем у девочек (30 человек, 41,1 %) ($p < 0,01$). Пик заболеваемости язвенной болезни пришелся на 11–15 лет, что свидетельствует о возникновении деструктивных изменений преимущественно в подростковом возрасте (таблица 1).

При изучении места жительства детей с язвенной болезнью выявлено, что городские дети болеют чаще, чем сельские (67,1 и 32,9 % соответственно; $p < 0,001$). Интересная закономерность выявлена и в половой структуре. Так, среди городских детей мальчики болели в 1,6 раза чаще, чем девочки ($p < 0,01$). Среди сельских жителей такой закономерности не выявлено: мальчиков было 13 (54,2 %), девочек — 11 (45,8 %).

Таблица 1 — Частота язвенной болезни у детей в различные возрастные периоды

Возраст, лет	Мальчики		Девочки	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
6–8	2	4,7	3	10,0
9	2	4,7	2	6,7
10	2	4,7	1	3,3
11	4	9,3	4	13,3
12	7	16,2	6	20,0
13	6	14,0	4	13,3
14	10	23,2	6	20,0
15	8	18,5	2	6,7
16	2	4,7	2	6,7

Отягощенная наследственность по заболеваниям пищеварительной системы отмечена у 42 детей и подростков, что составило 57,5 %. В 61,9 % случаев отягощенная наследственность отмечалась по отцовской линии, в 9 случаях (21,4 %) хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки страдали оба родителя. Отягощенная наследственность по гастродуоденальной патологии в 1,6 раза чаще отмечалась у мальчиков, чем у девочек.

Отягощенный аллергологический анамнез (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергическая риносинусопатия и др.) выявлен только у 8 пациентов (11,0 %).

У большинства детей (48 человек, 65,8 %) не отмечалось обострения язвенной болезни на протяжении 5 лет. Рецидивирование язвенной болезни (более двух раз за 5 лет) в 1,5 раза чаще диагностировалось у мальчиков, чем у девочек.

Оценка физического развития детей с язвенной болезнью проводилась по центильным таблицам [8].

Наиболее часто (у 34 детей (46,6 %)) отмечалось среднее и выше среднего гармоничное и дисгармоничное физическое развитие (таблица 2). Высокое, очень высокое гармоничное и дисгармоничное физическое развитие наблюдалось у 20 пациентов (27,4 %). Резко дисгармоничное физическое развитие выявлено у 7 обследованных (9,6 %). Ниже среднего и низкое гармоничное и дисгармоничное физическое развитие отмечено только у 12 пациентов (16,4 %). Резко дисгармоничное развитие в 2,5 раза чаще отмечалось у девочек.

Наиболее частыми жалобами детей с обострением язвенной болезни были: боли в животе (68 детей, 93,1 %), изжога (39 детей, 53,4 %), тошнота (30 человек, 41,1 %), снижение аппетита (17 человек, 23,2 %), отрыжка (12 человек, 16,4 %), эпизодическая рвота (8 детей, 11,0 %). Все симптомы желудочной диспепсии достоверно коррелировали между собой ($p < 0,03$) и встречались достоверно чаще с увеличением возраста ребенка ($p < 0,05$).

Таблица 2 — Оценка физического развития детей с язвенной болезнью

Физическое развитие	Мальчики		Девочки	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Среднее гармоничное	9	20,9	9	30,0
Выше среднего гармоничное	3	7,0	1	3,3
Выше среднего дисгармоничное	9	20,9	3	10,0
Высокое гармоничное	0	0	1	3,3
Высокое дисгармоничное	5	11,6	2	6,7
Высокое резко дисгармоничное	3	7,0	2	6,7
Очень высокое гармоничное	5	11,6	0	0
Очень высокое дисгармоничное	1	2,3	1	3,3
Резко дисгармоничное	2	4,7	5	16,8
Ниже среднего гармоничное	0	0	1	3,3
Ниже среднего дисгармоничное	4	9,4	4	13,3
Низкое гармоничное	1	2,3	0	0
Низкое дисгармоничное	1	2,3	1	3,3

Важно отметить, что боль в животе, изжога, отрыжка, тошнота достоверно чаще отмечались у мальчиков, чем у девочек.

При сопоставлении клинических проявлений с возрастом оказалось, что у детей с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки до 10 лет чаще встречались такие характеристики болевого абдоминального синдрома, как околопупочная локализация, возникновение боли после еды, слабая по интенсивности и кратковременная по продолжительности боль, проходящая самостоятельно. У подростков боли принимали более локализованный и очерченный характер: достоверно чаще встречались боли натошак, сильные или очень сильные по интенсивности, продолжительные и уменьшающиеся после приема пищи или антацидов.

При сравнении жалоб диспепсического характера оказалось, что у детей младшего школьного возраста при эрозивно-язвенных поражениях чаще наблюдались симптомы, характерные для дискинетического варианта диспепсии, а у подростков чаще выявлялась изжога. Вместе с тем и у детей подросткового возраста, несмотря на наличие заболевания, могла отмечаться мало выраженная клиническая симптоматика.

Обращали на себя внимание жалобы общевегетического характера: головные боли, нарушения сна, боли в области сердца, раздражительность, плаксивость, быстрая утомляемость.

Все дети поступали в стационар в состоянии средней тяжести. При обследовании болезненность при пальпации в эпигастральной и пилорoduоденальной области отмечалась у 100 % пациентов.

В стационаре всем пациентам проводились общеклинические методы исследования, ульт-

развукое исследование гастропанкреатодуоденальной зоны и эзофагогастродуоденоскопия при поступлении и перед выпиской.

После проведения углубленного обследования пациентов выявлена высокая частота сопутствующей патологии (таблица 3).

Таблица 3 — Структура сопутствующей патологии при язвенной болезни у детей

Нозология	Абс. кол-во	%
1. Хронический гастрит	19	26,0
2. Хронический гастродуоденит	32	43,8
3. Дуоденогастральный рефлюкс	13	17,8
4. Гастроэзофагеальный рефлюкс	18	24,7
5. Дискинезия желчевыводящих путей	61	83,6
6. Глистные инвазии	7	9,6
7. Нейроциркуляторная дистония	22	30,4
8. Эндемический зуб	9	12,3
9. Пролапс митрального клапана	3	4,1
10. Хроническая патология носоглотки	3	4,1
11. Анемия	2	2,7

Сочетанная патология желудочно-кишечного тракта выявлена у 94,5 % обследованных. Наиболее часто выявлялись дискинезия желчевыводящих путей и хронический гастродуоденит. Вегетативная дисфункция в виде нейроциркуляторной дистонии отмечена у 22 пациентов (30,4 %).

При проведении фиброгастродуоденоскопии гастроэзофагеальный рефлюкс был выявлен у 24,7 % детей, дуоденогастральный рефлюкс — у 17,8 % пациентов из 73 обследованных. У 1,4 % больных гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс сочетались. Дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы чаще диагностировались у мальчиков, чем у девочек.

По данным эндоскопического исследования, язвенный дефект в большинстве случаев локализовался на передней и задней стенках двенадцатиперстной кишки, реже, в случае множественных язв, — на обеих стенках. По нашим данным, средний размер язвенного дефекта составлял 7,2 мм и число их колебалось от 1 до 3. Язва размером менее 5 мм наблюдалась в 40,8 % случаев, 5–9 мм — в 38,8 %, более 10 мм — в 20,4 % случаев. Одиночные язвы встречались в 85,7 % случаев, множественные (две и более) — в 14,3 %.

У мальчиков осложнения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки отмечались чаще. В структуре осложнений преобладали стенозы (2,7 %), реже — кровотечения (1,4 %). Осложнения язвенной болезни желудка не выявлены.

При проведении контрольной фиброгастродуоденоскопии на 12–13 день лечения клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 28 детей (65,1 %), у 14 человек (32,6 %) отмечена эпителизация язвенного дефекта, у 1 ребенка (2,3 %) не отмечено положительной динамики.

Выводы

1. Язвенная болезнь у детей, проживающих в городе, чаще отмечается у мальчиков, чем у девочек; для жителей сельской местности такой закономерности не выявлено.

2. Пик заболеваемости язвенной болезни приходится на 11–15 лет, что свидетельствует о возникновении деструктивных изменений преимущественно в подростковом возрасте.

3. Рецидивирование язвенной болезни отмечено у 34,2 % обследованных, преимущественно у лиц мужского пола, проживающих в городе.

4. Наиболее часто у больных с язвенной болезнью (46,6 %) отмечалось среднее и выше среднего гармоничное и дисгармоничное физическое развитие.

5. Для детей с язвенной болезнью характерна высокая частота (94,5 %) сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит и др.).

6. Моторные нарушения желудочно-кишечного тракта в виде гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов диагностированы у 42,5 % обследованных.

7. Для детей с язвенной болезнью характерны язвы размерами до 9 мм (79,6 %).

8. Клинико-эндоскопическая ремиссия у детей с язвенной болезнью отмечена на 12–13 день болезни у 65,1 % пациентов, эпителизация язвенного дефекта — у 32,6 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю. В. Белоусов. — Харьков: Консум, 2000. — 528 с.
2. Денисов, М. Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра / М. Ю. Денисов. — М.: Издатель Мокеев, 2001. — 376 с.
3. Козловский, А. А. Основы детской гастроэнтерологии: учеб. пособие / А. А. Козловский. — Мн.: Технопринт, 2002. — 180 с.
4. Белоусов, Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология: новейший справочник / Ю. В. Белоусов — М.: Эксмо, 2006. — 704 с.

5. Волков, А. И. Динамика эпидемиологических показателей заболеваемости органов пищеварения у детей / А. И. Волков, Е. П. Усанова // Детская гастроэнтерология: Настоящее и будущее: матер. VII Конгресса педиатров России. — М., 2002. — С. 54–55.

6. Денисов, М. Ю. Болезни органов пищеварения у детей и подростков / М. Ю. Денисов. — Ростов н/Д.: Феникс, 2005. — 608 с.

7. Волков, А. И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей / А. И. Волков // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 4. — С. 179–186.

8. Ляликов, С. А. Таблицы оценки физического развития детей Беларуси: метод. рекомендации / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов. — Гродно, 2000. — 67 с.

Поступила 06.02.2009

УДК 616.28 –085.14 –079.4:575.191

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

К. Л. Мигманова

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Исследовали влияние холестерина снижающего препарата липримар из группы статинов, блокирующих синтез липопротеидов низкой и очень низкой плотности у пациентов, страдающих сенсоневральной тугоухостью на почве атеросклероза.

Результаты исследования показали, что применение липримара в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 2-х месяцев приводит к достоверному снижению содержания холестерина в сыворотке крови и стабилизации слуховой функции пациентов.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, атеросклероз, липримар.

ENHANCED TREATMENT EFFECT OF PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC SENSORINEURAL DEAFNESS

K. L. Migmanova

Military Medical Academy of S. M. Kirov, Saint-Petersburg

We have studied the influence of cholesterol-decreasing drug, liprimar, of statin group which blocks synthesis of low and very low lipoprotein, in patients suffering from sensorineural deafness associated with atherosclerosis.

Results of the study showed that liprimar application in the dose of 20 mg b. d. for two months had resulted in steady decrease of cholesterol in blood serum and stabilization of hearing function of patients.

Key words: sensorineural deafness, atherosclerosis, liprimar.

Тугоухость относится к числу довольно распространенных заболеваний ЛОР-органов и встречается достаточно часто. Из общего числа больных, страдающих снижением слуха, 75 % составляют пациенты с сенсоневральной тугоухостью [3, 4].

Сенсоневральная тугоухость является полиэтиологичным заболеванием. Наиболее распространенными причинами являются вирусные инфекции, в частности, вирус гриппа и возбудитель кори. Второе место (20 %) занимают токсические факторы, в частности, ототоксичные медицинские препараты. Указанные лекарства оказывают патологическое действие не только при парентеральном применении, но и при транстимпанальном нагнетании капель (софрадекс, гаразон). Ототоксичными свойствами обладают антибиотики аминогликозидного ряда, цитостатики (винкристин, цисплатин), диуретики (фуросемид), салицилаты, противомаларийные средства (хинидин), ряд промышленных веществ (ртуть, мышьяк, метиловый спирт).

Значительную роль в развитии сенсоневральной тугоухости играют травмы лабиринта —

механические, барические, акустические. В частности, постоянная акустическая травма — производственный шум, вибрация приводят к дегенеративным последствиям в улитке.

Известны генетически детерминированные формы сенсоневральной тугоухости как врожденные, так и приобретенные. К последней относятся индивидуальная чувствительность к воздействию аминогликозидов и цисплатина [3, 4].

В зарубежной литературе описаны случаи аутоиммунной сенсоневральной тугоухости, когда поражен не только кортиева орган, но и вестибулярный аппарат.

Существенное место среди причин слухового неврита занимают гемодинамические нарушения в бассейне вертебробазилярной системы. Нарушения гемодинамики лабиринта могут возникать при остеохондрозе шейного отдела позвоночника, гипертонической болезни, атеросклерозе. При этом развиваются необратимые дистрофические изменения в кортиева органе, приводящие к хронической нейросенсорной тугоухости [3, 6].

Атеросклероз является серьезной проблемой для врачей многих специальностей [1, 5]. Следует отметить, что факторами, предрасполагающими к развитию атеросклероза, являются возраст старше 25 лет, неблагоприятная наследственность, а также мужской пол (у женщин отмечено протективное действие эстрогенов на сосудистую стенку) [1, 5].

В патогенезе атеросклероза значительную роль играют различные нарушения липидного спектра крови, состояние печени, сосудистой стенки артерий, функциональная активность некоторых элементов крови, а именно склонность к повышенной агрегации тромбоцитов и лимфоцитов.

Известно, что холестерин поступает в кишечник с пищей. Это экзогенный холестерин. Из кишечника он транспортируется в печень в виде хиломикрон, содержащих триглицериды в большом количестве. В печени, под влиянием липаз, хиломикроны расщепляются до липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и проникают в сосудистую стенку. Данные классы соединений имеют в своем составе также большой удельный вес триглицеридов, холестерина, в меньшей степени фосфолипидов и белка. Эти липопротеиды являются атерогенными. В дальнейшем, в плазме крови и в печени, под действием различных ферментов, липопротеиды низкой и очень низкой плотности модифицируются до липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Следует отметить, что липопротеиды высокой плотности, имея в своем составе наиболее высокий удельный вес белка и фосфолипидов, способны легко расщепляться в сосудистой стенке. Их принято считать антиатерогенными [1, 5].

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что наибольшей атерогенной активностью обладают липопротеиды низкой и очень низкой плотности. Именно эти частицы, ввиду своих крупных размеров и большого содержания триглицеридов, являются первичным субстратом, вызывающим атеросклеротическое поражение артерий [1, 5].

Российские биохимики разработали аутоиммунную теорию атеросклероза. Согласно их данным, в крови человека образуются ЛПОНП, обладающие аутоиммунными свойствами. Данный комплекс откладывается в интиму сосудистой стенки, что способствует в дальнейшем инфильтрации ее атерогенными липопротеидами [1].

Существуют несколько групп холестеринпонижающих препаратов. Наиболее применяемой

является группа статинов, блокирующая синтез липопротеидов низкой и очень низкой плотности [5]. К этой группе относится липримар, разработанный фирмой «Пфайзер» (Германия).

Целью настоящего исследования является оценка гиполипидемической активности препарата липримар (аторвастатин) у больных с хронической сенсоневральной тугоухостью, а также влияние его длительного применения на слуховую функцию.

Методы исследования

Исследование проводилось в городской поликлинике № 104 Выборгского района в течение 2-х лет.

Нами обследовано 75 пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью в возрасте от 43 до 75 лет.

Больные были разделены на 2 группы: пациенты, получавшие липримар вместе с традиционными ноотропами, и контрольная группа, не получавшая холестеринснижающей терапии.

Показаниями для назначения липримара больным являлось наличие сенсоневральной тугоухости на почве атеросклероза. Противопоказаниями для лечения липримаром являлись выраженная сердечная и почечная недостаточность, миопатии различного генеза и миозиты, хронические гепатиты.

Всем пациентам в обязательном порядке проводилась тональная пороговая аудиометрия, речевая аудиометрия, а также исследование печеночных трансаминаз и липидного спектра крови до и после начала терапии.

Липримар обычно назначался в дозе 20 мг 1 раз в сутки перорально. Доза препарата удваивалась в зависимости от выраженности гиперхолестеринемии, выявленной при биохимическом анализе крови. Длительность терапии составила 2 месяца. Изучались также побочные эффекты при приеме препарата.

Результаты и обсуждение.

Все наблюдаемые больные (75) в течение 15 дней получали внутривенно 10 % раствор пираретама в количестве 10 мл, а также внутримышечно 2 мл мильгаммы.

Из общего числа больных 42 пациента в дополнение к указанной терапии в течение 2-х месяцев принимали липримар. Все они страдали хронической сенсоневральной тугоухостью на фоне атеросклероза сосудов.

Динамика показателей липидного обмена у больных, получавших липримар, приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика показателей липидного обмена у пациентов с нейросенсорной тугоухостью, получавших липримар

Показатель	Исходный уровень	После лечения	p
Холестерин	6,3 ± 0,27	5,6 ± 0,31	0,001
ЛПНП	4,2 ± 0,36	3,5 ± 0,20	0,001
Триглицериды	9,3 ± 0,43	5,2 ± 0,78	0,001

Как видно из таблицы 1, исходные атерогенные показатели пациентов достоверно снизился после терапии липримаром.

Следует отметить, что у пациентов, не получавших холестеринпонижающую терапию, уровень холестерина оставался высоким.

У больных, получавших липримар, отмечались положительные сдвиги в самочувствии — уменьшение ушных шумов, улучшение слуха. Характерной особенностью слухоулучшающего эффекта при приеме липримара является улучшение разборчивости речи.

Оценка разборчивости речи приведена в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительная оценка разборчивости речи (в %) в группе пациентов, принимавших липримар и в контрольной группе

Разборчивость речи (%)	Уровни интенсивности речи (Дб)		
	до лечения	пациенты, получавшие ноотропы и липримар	пациенты, получавшие ноотропы (контрольная группа)
20	55	40	30
30	60	45	35
40	70	50	40
50	75	60	45
60	80	75	60

Таблица 3 — Побочные эффекты в группе больных нейросенсорной тугоухостью, получавших липримар (n= 10)

Побочный эффект	Количество больных
Головная боль	4
Кожный зуд	4
Парестезии	2

Выраженность побочных эффектов липримара уменьшилась у 6 человек после снижения суточной дозы до 10 мг.

У 4-х пациентов наступило спонтанное улучшение переносимости препарата.

При анализе биохимических показателей крови у пациентов, имевших побочные эффекты, были выявлены повышенные показатели трансаминаз и креатинфосфокиназы. Это свидетельствует об активности цитолитического процесса в печени.

Были рассмотрены клинические эффекты липримара, используемого в дозах 20 мг и 40 мг.

При изучении результатов клинической эффективности одно- и двухкратного приема в сутки липримара была установлена его высокая эффективность как в первом, так и во втором случаях. Однако разборчивость речи была более отчетливой в группе больных, принимавших липримар 2 раза в сутки, т. е. в более высокой дозировке — 40 мг в сутки.

Лечение липримаром проводилось у всех больных 2 раза в год.

Из таблицы 2 видно, что на фоне проводимой терапии ноотропами у большинства пациентов достигнут положительный эффект: произошла стабилизация слуха, улучшилась разборчивость речи, а дополнительное применение липримара привело к более значительному функциональному результату.

Пациенты в целом удовлетворительно перенесли лечение липримаром. Однако появление побочных эффектов отметили 10 человек (24,3 %). У этих больных чаще всего встречались головная боль, судороги мышц, кожный зуд, легкая парестезия, которые со временем проходили.

Побочные эффекты терапии липримаром представлены в таблице 3.

В нашем исследовании применение препарата липримар привело к достоверному уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови, и, как следствие этого, к стабилизации слуховой функции.

Таким образом, липримар (аторвастатин) обладает выраженной антиатерогенной активностью, основанной на снижении холестерина и липопротеидов низкой плотности в плазме крови. У больных с хронической нейросенсорной тугоухостью, обусловленной атеросклерозом сосудов, отмечается выраженное ангиопротективное и слухостабилизирующее действие.

Выводы

1. Применение липримара при лечении пациентов, страдающих хронической сенсоневральной тугоухостью, обусловленной атеросклерозом сосудов головного мозга, приводит к стабилизации слуховой функции. Выраженных побочных эффектов при применении липримара не установлено.

2. Липримар вызывает уменьшение содержания холестерина, триглицеридов и липопротеидов.

теидов низкой плотности в плазме крови больных хронической сенсоневральной тугоухостью.

3. Гиполипидемические препараты следует шире включать в терапевтический комплекс у пациентов с гипоакузией на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алмазов, В. А. Пограничная артериальная гипертензия / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, Л. А. Соколова. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 192 с.
2. Бурбелло, А. Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 800 с.

3. Лопотко, А. И. Фармакотерапия при сенсоневральной тугоухости / А. И. Лопотко, М. Ю. Бобшко. — СПб.: Спец. Лит., 1999. — 24 с.

4. Фармакотерапевтический справочник сурдолога — оториноларинголога / А. И. Лопотко [и др.]. — СПб.: «Диалог», 2006. — 408 с.

5. Шлант, Р. К. Клиническая кардиология / Р. К. Шлант, Р. В. Александер; пер. с англ. — СПб.: Невский Диалект, 1998. — 576 с.

6. Филимонов, В. Н. Кохлео-вестибулярные нарушения у больных шейным остеохондрозом с синдромом позвоночной артерии и некоторые вопросы военно-врачебной экспертизы / В. Н. Филимонов // Новости оторинолар. и логопатол. — 2000. — № 3. — С. 210–215.

Поступила 12.01.2009

УДК 618.11-006.6-091.8

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДХЕРИНА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

А. В. Шульга, В. А. Басинский, С. А. Ляликов, С. Э. Савицкий

Гродненский государственный медицинский университет

В 65 случаях первичного рака яичников иммуногистохимическим методом изучена экспрессия Е-кадхерина. Выявлена зависимость уровня экспрессии от степени дифференцировки, стадии FIGO, наличия метастазов и пятилетней выживаемости.

Ключевые слова: рак яичников, иммуногистохимия, Е-кадхерин.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF E-CADHERIN EXPRESSION AT OVARIAN CANCER

A. V. Shulha, V. A. Basinsky, S. A. Lalikov, S. E. Savitsky

Grodno State Medical University

Expression of E-cadherin was investigated with immunohistochemical method in 65 cases of primary ovarian carcinoma. E-cadherin levels depended on cell differentiation, FIGO stage, pre-sence of metastases and five-year survival.

Key words: ovarian cancer, immunohistochemistry, E-cadherin.

Введение

Рак яичников (РЯ) составляет 4–6 % среди злокачественных новообразований у женщин и занимает шестое место по частоте. Ежегодно в мире регистрируется до 205 тыс. новых случаев и 125 тыс. смертей от рака данной локализации [13]. Смертность от РЯ выше, чем от рака шейки матки и эндометрия вместе взятых, а пятилетняя выживаемость в развитых странах не превышает 25–35 % [4, 12]. В Беларуси за 35-летний период число ежегодно заболевших РЯ увеличилось в 1,8 раза и достигло в 2005 г. 827 случаев [3]. Очевидно, что одной из наиболее важных задач современной онкогинекологии является поиск признаков и свойств опухолей, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и определять индивидуальную лечебную тактику. К важнейшим прогностическим факторам РЯ, помимо клинической стадии, относятся гистологический тип и степень

его дифференцировки. Большинство исследователей отмечают, что течение болезни, развитие рецидивов, раковая прогрессия, ответ на лечение у пациентов с одной и той же клинической стадией и морфологической формой бывают различными. К примеру, у больных с пограничными опухолями яичников, несмотря на высокую дифференцировку, нередко возникают рецидивы и метастазы [2]. Эти факты требуют изучения свойств новообразований, детерминированных аномальной экспрессией ряда генов и определяющих агрессивность течения опухоли. В частности, характер взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом и соседними клетками регулируется молекулами клеточной адгезии, которые оказывают влияние на многие процессы, происходящие в клетке, включая клеточный цикл и апоптоз. К наиболее известным, но биохимически и генетически различным семействам адгезионных молекул относятся кадхерины, ин-

тегрины, адгезионные молекулы из суперсемейства иммуноглобулинов, селектины, клеточный детерминант CD 44 [5]. Среди молекул адгезии наибольшего внимания заслуживает определение роли кадхеринов в реализации метастатического потенциала клеток РЯ.

Е-кадгерин — трансмембранный гликопротеин с молекулярным весом 120 kDa, экспрессирующийся на базальной и боковой поверхностях эпителиоцитов в зоне «адгерентных» контактов [1]. Ген Е-кадгерина CDH1 картирован в локусе 16q22.1. Зрелая молекула образована из высококонсервативного цитодомена, трансмембранного домена и сложного экстраклеточного домена, который состоит из множества повторяющихся кадхерин-специфичных фрагментов, для связывания которых необходимы молекулы кальция. Взаимодействия между экстраклеточными доменами молекул Е-кадгерина смежных клеток формируют клеточную адгезию. Цитоплазматический домен Е-кадгерина содержит высококонсервативный участок, который связывается с актиновым цитоскелетом через взаимодействие с катениновым комплексом, состоящим из α - (102 кДа), β - (92 кДа) и γ -катенина/плакоглобина (83 кДа) [5, 10]. Утрата функциональной активности и/или экспрессии любого из элементов комплекса Е-кадгерин/катенины приводит к потере клеткой способности к адгезии и к нарушению нормальной структуры ткани, и, в конечном счете, к инвазивному росту и метастазированию злокачественных опухолей [10]. Рядом исследователей доказано прогностическое значение экспрессии Е-кадгерина у больных раком молочной железы [9], желудка [15] и других локализаций. Однако роль кадхеринов в оценке прогноза РЯ до настоящего времени остается спорной. Некоторыми авторами подтверждается плохой прогноз, связь с клинико-морфологическими характеристиками при понижении экспрессии Е-кадгерина [6, 14]. Вместе с тем, в других исследованиях не было найдено связи между гистотипом, степенью дифференцировки и данным маркером при опухолях яичников [8, 11]. Сведения о важной роли молекул адгезии в осуществлении метастатического потенциала раковых клеток многих локализаций, а также противоречивость данных об их прогностической значимости при РЯ диктует необходимость дальнейшего изучения данных биомолекулярных маркеров.

Цель исследования: изучить уровень экспрессии Е-кадгерина в РЯ разных гистологических типов, степени дифференцировки и клинической стадии, а также его значение в оценке прогноза новообразования.

Материал и метод

Материалом для исследования стали 65 случаев первичного РЯ, выявленных у женщин

Гродненской области в 1999–2002 гг. Клинические сведения получены из амбулаторных карт, историй болезни пациентов и канцер-регистра Гродненского областного онкологического диспансера. Учитывались стадия заболевания согласно классификации FIGO (1988), характер проводимой терапии, осложнения, время появления и характер метастазов, а также продолжительность жизни женщин и причины их смерти. Пациенты, которые умерли от послеоперационных осложнений (в течение 1-го месяца после операции) не включались в наше исследование.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» AxioImager A1 при увеличении 100, 200 и 400. Анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводился в соответствии с Международной гистологической классификацией (ВОЗ, 2003).

Для иммуногистохимического исследования из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5 мкм, переносились на предметные стекла SuperFrost (Menzel-Glaser, Germany). Срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 30 мин при температуре 60°C. После этого проводилось депарафинирование в ксилоле и дегидратация в этиловом спирте. Стекла со срезами переносились в подогретый демаскировочный буфер (pH=6,1) и помещались в водяную баню при температуре 98°C на 40 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы проводилась обработка 3 % перекисью водорода в течение 15 минут и наносились первичные антитела к Е-кадгерину (NCH-38, RTU, Dako). Срезы инкубировались в течение 60 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO» с диамибензидином. Срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера и заключали в полистерол. В качестве позитивного контроля на Е-кадгерин использована ткань небной миндалины или рака яичников с известной позитивностью. Негативный контроль во всех случаях проводили с использованием вместо первичных антител 1 % раствора бычьего сывороточного альбумина.

Оценка мембранной экспрессии Е-кадгерина проводилась полуколичественно в 6 полях зрения при увеличении 400 по методике, предложенной Carlos Gamallo и соавторами [7]. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали исходя из процента и интенсивности положительно окрашенных опухолевых клеток. Процент (n) положительно окрашенных клеток отражал степень экспрессии маркера, выраженную в баллах (отсутствие экспрессии или окрашено менее 5 % клеток — 0 баллов, n менее

25 % — 1 балл, п от 26 % до 50 % — 2 балла, п от 51 % до 75 % — 3 балла и п более 75 % — 4 балла). Критерии балльной оценки степени интенсивности окрашивания: 0 баллов — негативное окрашивание, 1 балл — слабая интенсивность, 2 балла — умеренная интенсивность, 3 балла — выраженная. Для оценки степени окрашивания использовалась программа Aperio Image Score, автоматически измеряющая интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции DAB-хромогена). При этом после суммирования показателей степени экспрессии и интенсивности окрашивания было выделено две категории: 1 — с выраженной экспрессией E-кадгерина (при наличии 5–7 баллов), 2 — с редуцированной или отсутствием экспрессии (от 0 до 4 баллов).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ материала показал, что в исследуемой группе были женщины в возрасте от 27 до 72 лет, при этом средний возраст больных на момент установления диагноза составил $57,0 \pm 1,25$ лет. В послеоперационном периоде 3,1 % женщин не получали адъювантную терапию, 86,2 % больным было проведено химиотерапевтическое, 10,7 % — лучевое лечение. У 51 (78,5 %) женщины были выявлены регионарные или отдаленные метастазы, в 14 случаях метастазы отсутствовали. Анализ выживаемости показал, что в 15 случаях больные прожили менее года, в 33 наблюдениях — от 1 года до 5 лет, более 5 лет прожили 17 женщин.

В исследуемой группе наиболее частым гистологическим типом РЯ был серозный (72,3 %), в 8 наблюдениях выявлена эндометриоидная аденокарцинома, а также по 5 случаев муцинозного и светлоклеточного вариантов новообразования. При этом в 13 случаях степень дифференцировки рака была отнесена к G1, в 32 — к G2, а в 20 — к G3. Первая стадия согласно классификации FIGO была установлена у 23,1 % женщин, вторая — у 16,9 %, а генера-

лизация процесса наблюдалась в 60 % случаев (третья стадия — 52,3 %, четвертая — 7,7 %).

Анализ данных иммуногистохимического исследования показал, что экспрессия E-кадгерина выявлялась в 59 (90,8 %) случаях РЯ, при этом выраженная реакция с данными антителами (5–7 баллов) отмечалась в 17 наблюдениях (28,8 %), а ее отсутствие наблюдалось в 6 (9,2 %) опухолях, в 8 аденокарциномах было только цитоплазматическое окрашивание. По проценту клеток, экспрессирующих E-кадгерин, опухоли распределились следующим образом: в 23 наблюдениях окрашивалось от 5 до 25 % (1 балл), в 14 — от 26 до 50 % (2 балла), в 11 — от 51 до 75 % (3 балла), в 3 случаях — более 75 % клеток. В большинстве наблюдений (47,5 %) в опухоли доминировала умеренная интенсивность окраски, в 18 случаях (30,5 %) преобладала слабая интенсивность окрашивания, в 13 случаях (22,0 %) — выраженная. Сохранение мембранного типа экспрессии и высокая степень ее выраженности были более характерны для высокодифференцированных аденокарцином. В РЯ с умеренной и низкой степенью дифференцировки наблюдалось слабое окрашивание с данными антителами, которое локализовалось преимущественно в цитоплазме раковых клеток. Следует отметить, что в 75 % высокодифференцированных опухолей степень экспрессии данного маркера превышала 4 балла, а во всех низкодифференцированных новообразованиях она была менее 5 баллов (рисунок 1а). Результаты теста Крускала-Уоллиса свидетельствовали о наличии статистически достоверной связи между экспрессией E-кадгерина и степенью дифференцировки РЯ ($H = 16,05, p = 0,003$).

Установлено, что уровень экспрессии E-кадгерина в злокачественных новообразованиях яичников достоверно зависит от клинической стадии (FIGO) (рисунок 1б). В I стадии 75 % аденокарцином характеризовались величиной экспрессии 5 и более баллов, такой же процент опухолей в IV стадии был оценен 3 и менее баллами (тест Крускала-Уоллиса: $H = 21,46, p = 0,001$).

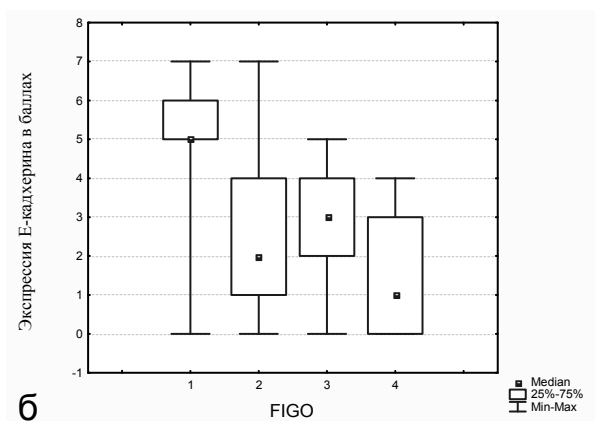
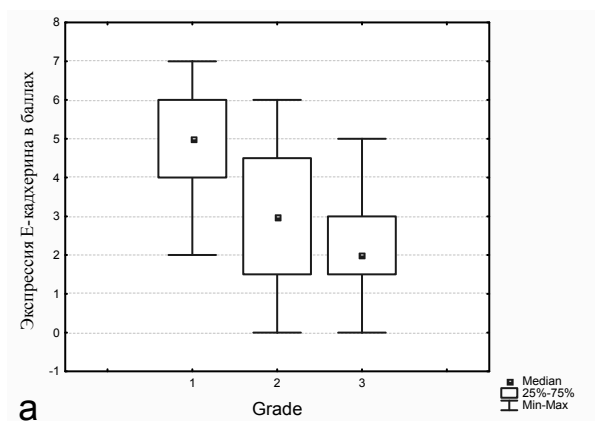
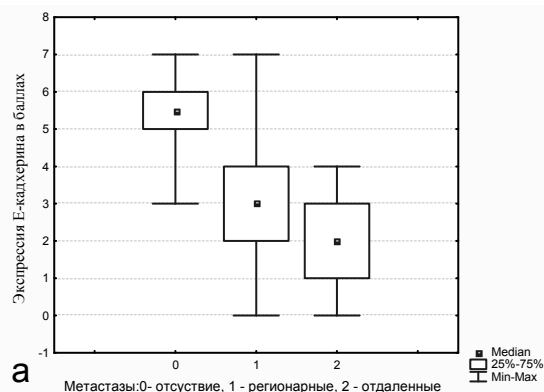


Рисунок 1 — Взаимосвязь уровня экспрессии E-кадгерина в раковых клетках с дифференцировкой новообразования (а) и его клинической стадией (б)

Существенные различия в экспрессии Е-кадгерина в клетках опухолей яичников были обнаружены между группами больных с наличием и отсутствием метастазов. Чаще отсутствие белка отмечалось при наличии отдаленных метастазов. Сохранение мембранного окрашивания клеток РЯ было более характерно для группы пациентов без метастазов (тест Крускала-Уоллиса: $H = 28,63$, $p = 0,0001$). В 100 % случаев при наличии отдаленных метастазов и в 75 % — регионарных метастазов интенсивность экспрессии Е-кадгерина в клетках опухоли была 4 и менее бал-



лов (рисунок 2а). При отсутствии метастазов во всех наблюдениях экспрессия Е-кадгерина была равна или превышала 3 балла, а в 75 % случаев она оценивалась в 5 и выше баллов.

Исследование общей пятилетней выживаемости больных РЯ с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок 2б) показало, что в группе пациентов с выраженной экспрессией Е-кадгерина (5–7 баллов) отмечалось более благоприятное течение заболевания, чем в группе с отсутствием или редуцированной реакцией с данными антителами (Wilcoxon test, $p = 0,0001$).

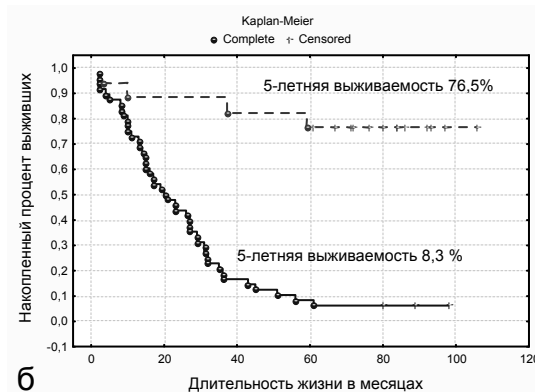


Рисунок 2 — Связь уровня экспрессии Е-кадгерина в раковых клетках с развитием метастазов (а) и общей 5-летней выживаемостью (б) (пунктирная линия характеризует выживаемость при оценке экспрессии Е-кадгерина 5–7 баллов, непрерывная — 0–4 балла)

Следует также отметить, что разные гистологические структуры в опухоли имели особенности окрашивания антителами к Е-кадгерину. В однослойной и многослойной выстилке кист антитела к данному маркеру проявляли высокую степень мембранной экспрессии. В сосочковых структурах, участках эпидермизации эндометриоидных аденокарцином она варьировала, а в солидных пластах, а также в участках инвазивного роста отмечалось заметное ее снижение с преобладанием цитоплазматического окрашивания или полное отсутствие экспрессии.

Выводы

Приведенные данные свидетельствуют о самостоятельном прогностическом значении экспрессии Е-кадгерина клетками рака яичников, ее высокой информативности для определения метастатического потенциала и прогноза новообразования. Наличие иммуногистохимической гетерогенности в новообразованиях отдельных групп пациентов свидетельствует о необходимости расширения изучаемого круга адгезивных молекул и анализа их взаимосвязи в новообразованиях различной степени дифференцировки и клинической стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аничков, Н. М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей / Н. М. Аничков // Мед. академ. журнал. — 2003. — Т. 3, № 1. — С. 3–13.
2. Жорданина, К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К. И. Жорданина // Практ. онкол. — 2000. — № 4. — С. 19–22.

3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — М.: Зорны верасень, 2006. — 207 с.
4. Малек, А. В. Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичников / А. В. Малек, Е. В. Бахидзе // Вопросы онкологии. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 182–186.
5. Новик, А. А. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза / А. А. Новик, Т. А. Камилова, В. Н. Цыган. — М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. — 224 с.
6. The E-cadherin repressor Snail is associated with lower overall survival of ovarian cancer patients / K. Blehshmidt [et al.] // British Journal of Cancer. — 2008. Vol. 98. — P. 489–495.
7. β -Catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas relationship with β -catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome / C. Gamallo [et al.] // American Journal of Pathology. — 1999. — Vol. 155. — P. 527–536.
8. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas / T. Imai [et al.] // Hum Pathol. — 2004. — Vol. 35. — P. 1469–1476.
9. Lim, S. C. Significance of E-cadherin/beta-catenin complex and cyclin D1 in breast cancer / S. C. Lim, S. M. Lee // Oncol Rep. — 2002. — Vol. 9, № 5. — P. 915–928.
10. Mareel M. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion / M. Mareel, A. Leroy // Physiol Rev. — 2003. — Vol. 83. — P. 337–376.
11. Immunohistochemical patterns for alpha- and beta-catenin, E- and N-cadherin expression in ovarian epithelial tumors / F. R. Marques [et al.] // Gynecol Oncol. — 2004. — Vol. 94. — P. 16–24.
12. Ozols, R. F. Treatment goals in ovarian cancer / R. F. Ozols // Int J Gynecol Cancer. — 2005. — Vol. 15, № 1. — P. 3–11.
13. Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin [et al.] // CA Cancer J Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
14. Prognostic significance of E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer / K. A. Voutilainen [et al.] // J Clin Pathol. — 2006. — Vol. 59. — P. 460–467.
15. Expression of E-cadherin and beta-catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival / Y. N. Zhou [et al.] // World J Gastroenterol. — 2002. — Vol. 8. — P. 987–993.

УДК 616. 833. 17 – 002 – 036. 865 – 06: 615. 814. 1

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ
С ТРАВМАТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ ЛИЦЕВОГО НЕРВА****И. О. Походенько-Чудакова****Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

Обзор включает данные по частоте встречаемости, клинико-функциональным методам обследования, современным принципам лечения и реабилитации данной категории пациентов. Это является основанием для вывода о необходимости дальнейшего изучения применения рефлексотерапии в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий и использования ее основ для разработки тестов оценки эффективности проводимого лечения у пациентов с травматическим невритом лицевого нерва.

Ключевые слова: лицевой нерв, травматический неврит, рефлексотерапия.

**MAIN LINES FOR ACUPUNCTURE TREATMENT EFFECTIVENESS IN REHABILITATION
OF PATIENTS WITH TRAUMATIC NEURITIS OF FACIAL NERVE****I. O. Pohodenko-Chudakova****Belarus Stat Medical University, Minsk**

Review contains information about the quantity, clinico-funtional methods of examinations, modern principles of treatment and rehabilitation for patients with mentioned above diseases. So, we could conclude that is necessary to make further study of acupuncture application included in complex of treatment and rehabilitation procedures using its bases for elaboration of new tests for appreciation of treatment effectiveness when treating patients with traumatic neuritis of facial nerve.

Key words: facial nerve, traumatic neuritis, acupuncture.

Введение

На протяжении длительного времени одной из центральных проблем неврологии являются заболевания периферической нервной системы (ПНС). Неврит лицевого нерва — одна из частых форм поражения ПНС, что во многом обусловлено его сложным анатомическим ходом и особенностями кровоснабжения [1]. Заболевания и повреждения n. facialis, по данным ВОЗ, занимают второе место по частоте среди патологии ПНС (заболеваемость колеблется в пределах от 8 до 240 больных на 100 тыс. населения) и первое место среди поражений черепно-мозговых нервов [10, 27]. Все перечисленное подчеркивает актуальность представляемой работы.

Цель работы — систематизация данных специальной литературы для наиболее четкого определения направлений изучения эффективности применения рефлексотерапии в реабилитации больных с травматическим невритом лицевого нерва.

Высокая частота травматических повреждений n. facialis обусловлена как сложностью топографической анатомии рассматриваемого региона, так и особенностями опухолевого роста в основании черепа. До настоящего времени большинство больных с новообразованиями в данной области оперируются в стадии выраженных клинических проявлений, когда опухоль достигла значительных размеров и сохра-

нение лицевого нерва представляет собой сложную, а подчас невыполнимую задачу [12]. В ряде случаев, когда специалистам удается сохранить анатомическую целостность n. facialis, функция его после операции нарушается [13]. Специальные литературные источники указывают на то, что наличие до операции пареза мимических мышц и размеры опухоли, превышающие 3 см, являются плохим прогностическим признаком для сохранения функции лицевого нерва [18, 22].

Пациенты с травматическим невритом лицевого нерва, развившимся в результате проведения отоларингологических операций, составляют значительную группу. Лицевой нерв также повреждается при хирургических вмешательствах на шее и околоушной слюнной железе [19, 21]. На третьем месте по распространенности находятся невриты, возникшие в результате черепно-мозговых травм, ранений лица и шеи. Лицевой нерв оказывается поврежденным примерно у 15 % всех больных с черепно-мозговыми травмами и переломами основания черепа. Высокий уровень общего травматизма и его тенденция к росту [24], а также возрастающая частота новообразований [12] и других заболеваний, операции, по поводу которых часто осложняются повреждениями ствола или ветвей VII пары черепных нервов, обуславливают актуальность и социальную значимость проблемы. Указанный факт подтверждается

большим количеством исследований, проводимых в этом направлении за последнее десятилетие [17, 26].

Одним из наиболее эффективных составляющих комплексного лечения болезней ПНС, в том числе и травматических, является рефлексотерапия. В отечественных и зарубежных источниках большое внимание уделено применению рефлексотерапии невритов лицевого нерва [8, 29]. Большинство из них освещают использование акупунктуры независимо или в комплексе со стандартным лечением при поражениях *n. facialis* инфекционной этиологии [23]. Только единичные работы посвящены возможности лечения и реабилитации больных с травматическим невритом лицевого нерва методом рефлексотерапии [16, 30]. Они носят описательный характер и не содержат единого мнения о подходе и выборе метода воздействия в зависимости от сроков обращения пациентов за специализированной помощью. В отдельных публикациях содержатся показатели клинико-функциональных исследований. На сегодняшний день отсутствуют сообщения, подтвержденные объективными данными, о степени эффективности использования акупунктуры в составе лечебно-реабилитационных комплексов у пациентов с травматическим невритом лицевого нерва, по отношению к стандартным лечебным мероприятиям. Перечисленное указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Электромиография (ЭМГ) является одним из наиболее доступных диагностических методов и способов объективной оценки профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с заболеваниями ПНС [2]. В специальной литературе имеется значительное число сообщений, отражающих изменения данных ЭМГ при неврите лицевого нерва, а также их динамику при проведении лечебных мероприятий [4, 25]. Значительно меньше публикаций посвящено изучению рассматриваемого теста и его динамике при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с травматическим повреждением *n. facialis* [13]. Отдельные авторы указывают на то, что использование данной диагностической процедуры в течение первых дней после травматизации нервного ствола или его ветвей противопоказано. Она проводится только на 21 день после клинических проявлений [2]. Только единичные работы посвящены изучению динамики показателей ЭМГ мимической мускулатуры у пациентов, которым проводилось лечение травматического неврита лицевого нерва с использованием рефлексотерапии [14].

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости изучения динамики парамет-

ров электромиографии у пациентов с травматическим невритом лицевого нерва в процессе проведения лечения и реабилитации с использованием акупунктуры. Кроме того, они доказывают целесообразность разработки и внедрения в практику новых оценочных тестов, не оказывающих какого-либо непосредственного воздействия на нервный ствол в процессе проведения исследования и обладающих такими качествами, как доступность и объективность характеристик.

Для установления объема утраченной функции мимической мускулатуры лица, а также с целью наблюдения за динамикой болезни и определения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий при поражениях *n. facialis* на протяжении многих лет используется стандартный набор функциональных проб [6, 7]. Каждая проба характеризует функцию определенной группы мимических мышц. Большинство из проб входят в состав миогимнастических комплексов, рекомендуемых для ежедневного выполнения пациентам с поражениями лицевого нерва [3]. Данные пробы нашли широкое применение и в практике рефлексотерапевтов, занимающихся лечением и реабилитацией больных с поражением VII пары черепных нервов [9]. Однако до сих пор указанный метод продолжает оставаться субъективным, так как заключения о степени функционирования мимических мышц выносятся на основании визуального восприятия исследователем объема выполнения пациентом того или иного диагностического упражнения, что неизбежно сопряжено с трудностями при общении врачей различных специальностей по поводу курации данного контингента больных. В свою очередь, это приводит к возникновению ряда деонтологических проблем и в конечном итоге негативно сказывается на результатах проводимого лечения. В специальной литературе нами не выявлено исследований, направленных на объективизацию данного диагностического теста.

Изложенный материал доказывает необходимость разработки и внедрения количественных критериев объема выполнения функциональных проб пациентами с невритом *n. facialis* (в том числе и травматического генеза) и изучения их динамики в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий.

В последние десятилетия широкое распространение во многих областях медицины приобрели термография и термометрия. Указанные способы диагностики характеризуют объективность, надежность, воспроизводимость и абсолютную безвредность. Важным также является и тот факт, что методы не имеют возрастных, физиологических и других ограничений.

В источниках специальной информации встречается большое число публикаций, в которых приведены данные термометрических, термографических, тепловизионных исследований пациентов с заболеваниями ПНС, изменения температурных показателей в динамике как при прогрессировании патологического процесса, так и в динамике проводимого лечения [5]. Ряд авторов посвятили работы исследованию температурных характеристик челюстно-лицевой области при поражении n. facialis [11]. При этом, в анналах литературы выявлены лишь единичные сообщения об изменении температурных параметров интересующего нас региона при травматическом неврите лицевого нерва [20]. Последние годы ознаменованы проявлением значительного интереса к термографии со стороны рефлексотерапевтов. Температурный градиент в проекции акупунктурных точек всегда соответствует характеру патологического процесса и может быть использован с диагностической целью для определения подхода к лечению и оценки его эффективности [28]. Однако лишь единичные работы посвящены исследованию температурных показателей в проекции АТ челюстно-лицевой области при невритах лицевого нерва [15]. Среди указанных материалов нет сообщений о подобных исследованиях при травматических повреждениях данного нерва. Отсутствуют публикации, в которых был бы предложен определенный набор АТ для изучения температурных характеристик челюстно-лицевой области при травматических повреждениях n. facialis, базирующийся на анатомо-топографических данных расположения ветвей нерва и хода меридианов тела человека, присутствующих в интересующем нас регионе. Представленный материал убеждает в целесообразности проведения дальнейших исследований для разработки и внедрения теста контактной термометрии в накожной проекции АТ челюстно-лицевой области для установления степени вегетативно-сосудистых изменений, а также для оценки эффективности лечения и реабилитации больных с травматическим невритом лицевого нерва.

Лицевой нерв является смешанным и включает двигательные волокна из своего эфферентного мозгового ядра, а также чувствительные и вегетативные волокна, принадлежащие тесно связанному с лицевым промежуточному нерву. Последний проходит частично вместе с лицевым и является как бы его задним корешком. Кроме того, располагаясь на дне IV желудочка, в ретикулярной формации задней части моста, ядра n. facialis и n. trigeminus находятся в тесном контакте [1]. Перечисленное объясняет то, что при невритах лицевого нерва любого генеза, наряду с утратой нейромотор-

ной функции мимической мускулатуры, присутствуют боль, расстройства чувствительности и вегетососудистые нарушения [7]. И если функция мимических мышц может быть охарактеризована с помощью электромиографии, то указанные симптомы, сопровождающие поражения n. facialis, до настоящего времени не имеют четкого количественного выражения. Из приведенного очевидно необходимость разработки и внедрения индекса оценки боли, расстройств чувствительности и вегетососудистых нарушений при травматическом повреждении лицевого нерва, а также изучение его динамики в процессе проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Вывод

Материал, изложенный в данном обзоре, является основанием для вывода о необходимости дальнейшего изучения применения рефлексотерапии в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий и использования ее основ для разработки тестов оценки эффективности проводимого лечения у пациентов с травматическим невритом лицевого нерва.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анатомия черепных и спинномозговых нервов / под ред. М. А. Корнева, О. С. Кульбах. — СПб.: Фамайт, 2001. — 104 с.
2. Гехт, Б. Д. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. Д. Гехт. — Л.: Наука. Ленингр. отд., 1990. — 228 с.
3. Гринштейн, А. Б. Неврит лицевого нерва: (Патогенез и ультразвуковые методы лечения) / А. Б. Гринштейн. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1980. — 143 с.
4. Гришкян, Д. Р. Электромиография в диагностике, лечении и реабилитации больных с параличами мимической мускулатуры: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Д. Р. Гришкян; Центр. науч.-исслед. ин-т стомат-ии МЗ РФ, 2001. — 22 с.
5. Зеновко, Г. И. Термография в хирургии / Г. И. Зеновко. — М.: Медицина, 1998. — 168 с.
6. Калина, В. О. Периферические параличи лицевого нерва / В. О. Калина, М. А. Шустер. — М.: Медицина, 1970. — 207 с.
7. Карлов, В. А. Неврология лица / В. А. Карлов. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
8. Манкевич, С. М. Физиопунктурная рефлексотерапия при осложненной нейропатии лицевого нерва / С. М. Манкевич // Сб. науч. статей V Междунар. науч.-тех. конф. «Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии». — Мн.: БГУИР, 2008. — С. 464–467.
9. Мачерет, Е. Л. Диференціальний підхід до лазеропунктури при невриті лицевого нерва / Е. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна // Лік. справа. — 1998. — № 3. — С. 130–134.
10. Неробеев, А. И. Диагностика и лечение лицевых параличей / А. И. Неробеев, Д. Гришкян // Врач. — 2000. — № 12. — С. 32.
11. Овечкин, А. М. Инфракрасная термография в стоматологии / А. М. Овечкин // Медицинская термография. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 64–69.
12. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — 480.
13. Пластическое восстановление лицевого нерва и его функции после удаления опухоли основания черепа / О. Н. Борисенко [и др.] // Журн. вушних носових і горлових хвороб. — 2003. — № 1. — С. 31–34.
14. Походенько-Чудакова, И. О. Динамические изменения данных электромиографии у пациентов с травматическим невритом лицевого нерва при акупунктурном воздействии / И. О. По-

ходенько-Чудакова // Матер. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии». — Новгор. гос. ун-т им. Ярослава Мудрого. Новгор. научн. центр СЗО РАМН. — Великий Новгород, 2003. — С. 80–81.

15. Походенько-Чудакова, И. О. Использование контактной термометрии в проекции акупунктурных точек для диагностики и оценки эффективности лечения травматических невритов лицевого нерва / И. О. Походенько-Чудакова // Сб. рец. стат. П Белорусско-Американской науч.-практ. конф. врачей и 14 науч. сес. Гомельского гос. мед. у-та, посвящ. 18-летию аварии на ЧАЭС: «Христианство и медицина. Актуальные проблемы медицины». — Гомель — Амарелло, 2004. — С. 68–70.

16. Походенько-Чудакова, И. О. Профилактика осложненных травматических невритов лицевого нерва при помощи акупунктуры / И. О. Походенько-Чудакова // Матер. респ. конф.: «Медицинская наука молодых ученых» / под ред. Г. Я. Холупа. — Мн.: БЕЛМАПО, 2005. — Т. 1. — С. 131–132.

17. Ремнев, А. Г. Новый способ диагностики функционального состояния лицевого нерва, кортиконуклеарных путей лицевого нерва и афферентных путей ствола головного мозга / А. Г. Ремнев // Юж.-Рос. мед. журн. — 1999. — № 6. — С. 9–15.

18. Шургая, Ц. М. Хирургический алгоритм лечения больных с лицевыми параличами: автореф. дис. ... д-ра мед наук: 14.00.21 / Ц. М. Шургая; АО «Стоматология». — М., 1996. — 35 с.

19. Akatsuki, K. Evidence in otorhinolaryngological and head and neck surgery evidence in the treatment of facial nerve paralysis / K. Akatsuki // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. — 2003. — Vol. 106, № 5. — P. 540–543.

20. Clinical observations on acupuncture treatment of peripheral facial paralysis by infra-red thermography a preliminary report / D. Zhang [et al.] // J. Tradit. Chin. Med. — 1991. — Vol. 11, № 2. — P. 139–145.

21. Ellingson, T. W. The impact of malignant disease on facial nerve function after parotidectomy / T. W. Ellingson, J. I. Cohen, P. Andersen // Laryngoscope. — 2003. — Vol. 113, № 8. — P. 1299–1303.

22. Gao, M. H. Clinical analysis of facial nerve palsy in middle ear and mastoid surgery in 23 cases / M. H. Gao, Q. D. Mao, F. Zou // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. — 2000. — Vol. 14, № 12. — P. 556–557.

23. Hawley, R. J. Post-infections central and peripheral nervous system diseases in patient with Devic's disease and Guillain — Barre syndrome / R. J. Hawley, R. Madrid // Eur. J. Neurol. — 2003. — Vol. 10, № 5. — P. 600.

24. Head injury as a risk factor for bipolar affective disorder / P. B. Mortensen [et al.] // J. Affect. Disord. — 2003. — Vol. 76, № 3. — P. 79–83.

25. Mavenda, S. A. The evaluation of facial paralysis / S. A. Mavenda, J. E. Olsson // Otolaryngol. Clin. North. Am. — 1997. — Vol. 30, № 5. — P. 669–682.

26. Myckatyn, T. M. The surgical management of facial nerve injury / T. M. Myckatyn, S. E. Mackinnon // Clin. Plast. Surg. — 2003. — Vol. 30, № 2. — P. 307–318.

27. Takushima, A. Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis / A. Takushima, K. Hariik, H. Asato // Br. J. Plast. Surg. — 2003. — Vol. 56, № 2. — P. 110–113.

28. The effect of acupuncture on the temperature of the ocular surface in conjunctivitis sicca measured by non-contact thermography: preliminary results / J. Nepp [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. — 2002. — Vol. 506, Pt. A. — P. 723–726.

29. Xing, W. Treating old facial nerve paralysis of 260 cases with the acupuncture treatment skill of pause and regress in six parts / W. Xing, S. Yang, X. Guo // Zhen Ci Yan Jiu. — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 8–10.

30. Zhao, J. Acupuncture treatment of facial paralysis caused by craniocerebral trauma in 50 cases / J. Zhao // J. Tradit. Chin. Med. — 2003. — Vol. 23, № 1. — P. 47–48.

Поступила 06.02.2009

УДК 575:616.5

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКОЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЯ В УЧЕНИИ О КОНСТИТУЦИИ

В. И. Сенько, Е. С. Околокулак

Гродненский государственный медицинский университет

В статье представлен литературный обзор данных, в котором показывается роль генетических маркеров в медицинских исследованиях при прогнозировании развития той или иной патологии.

Ключевые слова: дерматоглифика, психосоматотип.

DERMATOGLIPHIC AND PSYCHOSOMATIC DIRECTIONS IN CONSTITUTION SCIENCE

V. I. Senko, E. S. Okolokulak

Grodno State Medical University

The literary review of data that shows the role of the genetic markers in medical researches at the predict development of certain pathology, is presented in the article.

Key words: dermatoglyphic, psychotype.

Еще с начала XVII в. в трудах весьма авторитетных анатомов уже встречаются описания дерматоглифических узоров, а в начале XIX в. появляется фундаментальная классификация пальцевых узоров, созданная Яном Пуркине. Позднее она была в значительной мере использована Гальтоном, а затем и авторами

самой на сегодняшний день распространенной классификации — американцами Х. Камминсом и Ч. Мидло.

Дерматоглифика — раздел морфологии человека, изучающий кожный рельеф ладонных и подошвенных поверхностей, покрытых многочисленными гребешками или

папиллярными линиями. Установлено, что папиллярные узоры обладают высоким уровнем наследуемости, наряду с индивидуальным и групповым многообразием и не меняются в течение жизни, что позволяет отнести их к генетическим маркерам, с помощью которых можно выявлять факторы риска тех или иных заболеваний. Наследственная природа гребешковых узоров на коже человека подтверждена рядом работ [8], однако до сих пор нет единого мнения о механизмах наследования кожных узоров.

Закладка дерматоглифического рисунка происходит на третьем месяце внутриутробного развития, когда на ладонных поверхностях пальцев кисти образуются возвышения. Начиная с десятой недели эмбриогенеза, эти возвышения постепенно уменьшаются, а на их поверхности появляются папиллярные линии, которые представлены линейными утолщениями эпидермиса и состоят из отдельных сосочков. Форму рисунка кожных гребешков на кончиках пальцев определяют темпы роста и дифференцировки производных эпидермальной эктодермы [8, 27]. Так, при замедленных темпах роста образуется упрощенный узор (дуга), при среднем темпе — более сложный (петля), а при ускоренном — имеет место наибольшая усложненность (завиток).

В работах С. С. Усоева и К. М. Ковалевича (2004) отмечено, что тип кожного узора зависит от формирования магистральных кровеносных сосудов кисти [22]. Так, в местах нахождения крупных ветвлений ладонных пальцевых артерий (магистральный тип ветвления), формируются трирадиусы завитков и петель, а при рассыпном типе ветвления — дуга. Магистральный тип ветвления приводит к формированию петли только со стороны трирадиуса.

Морфогенез папиллярного рисунка завершается на 21-й неделе внутриутробного развития. Кожный рельеф, в отличие от других клиничко-морфологических признаков, не изменяется с возрастом, при заболеваниях и их осложнениях [13]. Формирование папиллярных узоров может изменяться под действием половых хромосом [7]. Установлены отличительные особенности гребневой кожи при заболеваниях, связанных с численной аномалией половых хромосом [25]. Описаны особенности дерматоглифики при врожденных пороках кистей и стоп, которые могут иметь наследственный характер (олиго-, полидактилии) или быть следствием средового воздействия, как в случаях талидаמידной эмбриопатии [27]. Ряд авторов указывает на то, что определенные условия среды, не вызывающие деформацию конечностей, могут изменить кожный рисунок, например, повреждение эмбриона вирусом краснухи.

Установлено, что между кожей и структурами нервной системы в период внутриутробного развития существует морфологическая связь, которая в дальнейшем проявляется как параллельное развитие тонких характеристик дерматоглифического узора и структуры нервных окончаний на пальцах. Поэтому нарушения в наследственной системе организма, изменяющие звенья ферментативной и гормональной регуляции, и неблагоприятные факторы среды, присутствующие на начальных этапах развития зародыша, проявляются в изменениях конфигурации и ориентации папиллярных узоров, а также в изменении зон их проявления. Кожные узоры отражают сложные процессы роста и дифференцировки тканей в период пренатального онтогенеза. Результаты дерматоглифической диагностики позволяют объективно проанализировать психический статус человека, вероятность развития у него наследственных психических болезней, а также появление у практически здоровых лиц в неблагоприятных или стрессовых условиях болезненных и неадекватных состояний [15].

Среди направлений дерматоглифики широкое распространение получили этническая и расовая дерматоглифика [28], медицинская [9] и судебно-медицинская дерматоглифика [16], или дактилоскопия.

Этническая дерматоглифика рассматривает изменения кожных узоров у народов и рас земного шара. На сегодняшний день антропологами составлены карты распространения некоторых дерматоглифических признаков, что позволяет судить о происхождении и передвижении отдельных этнических групп [28].

Особое внимание уделяется медицинской дерматоглифике, особенно таким ее направлениям, как конституциональная дерматоглифика и изучение роли дерматоглифических показателей как маркера различных заболеваний.

Судебно-медицинская дерматоглифика ставит задачи идентификации личности и решения спорных вопросов отцовства [16].

Передача из поколения в поколение особенностей строения кожных гребешков дает основание применять дерматоглифику при спорном отцовстве. Однако из-за большой изменчивости кожного рельефа и, как следствие, низкой надежности, этот метод используется чаще как дополнительный в сочетании с другими [16].

С начала XX в. появляется опыт применения дактилоскопии как метода установления личности. Однако следует сказать, что в отношении деталей папиллярных линий даже у однойцевых близнецов в отпечатках пальцев есть больше сходств, но не полная идентичность.

Дерматоглифические маркеры имеют ряд преимуществ перед другими типами маркеров,

так как определяются четкими количественными и качественными методами. Эти маркеры представлены несколькими признаками, каждый из которых имеет диагностическое значение, они достаточно доступны для исследования, не меняются с возрастом и при изменениях пропорций тела [11, 20, 25].

Многочисленные исследования показали связь показателей дерматоглифики с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда [23], бронхиальная астма [24], инсулинозависимый сахарный диабет [10, 19], кариес [18], варикоцеле, аппендицит, эндометриоз, синдром поликистоза яичников, некоторые инфекционные заболевания [14]. Описан характер пальцевой дерматоглифики у больных алкоголизмом, олигофренией, шизофренией [5].

Установлены связи между группами крови системы АВО и признаками дерматоглифики. Известно, что у лиц с группой крови 0(I) завитки встречаются чаще [21]. А. М. Полюхов с соавторами на большом материале (1170 украинцев обоего пола) установил, что группе крови В(III) соответствуют максимальные, а группам О(I) и А(II) — минимальные величины общего гребневого счета и интенсивности узора. Фенотип АВ(IV) по большинству показателей занимает промежуточное положение. Эти данные свидетельствуют о существовании генетической ассоциации между группами крови системы АВО и некоторыми особенностями пальцевых дерматоглифов [12].

Как уже отмечалось, показатели дерматоглифики могут использоваться в качестве маркера различных заболеваний и позволяют выявлять факторы риска целого ряда заболеваний. В настоящее время установлено, что большинство хромосомных болезней и врожденных пороков проявляются параллельно с изменениями дерматоглифики. Широко изучены показатели дерматоглифики при таких заболеваниях, как болезнь Дауна, синдром Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, где изменения пальцевых узоров достаточно специфичны, что позволяет использовать их в медико-генетических консультациях наряду с другими методами [22].

Кроме врожденных пороков показана связь дерматоглифики со многими приобретенными заболеваниями, что позволяет косвенно подтвердить врожденную предрасположенность к ним, проводить дополнительные обследования у родственников больных людей и использовать показатели дерматоглифики в качестве генетических маркеров данных заболеваний. Так, у больных сахарным диабетом установлено увеличение числа дуг, радиальных петель и завитков и уменьшение ульнарных петель и общего гребневого счета [10].

По мнению Н. Н. Богданова [2], по разным узорам можно говорить не только о болезнях, но и о характере человека. Узоры на кончиках наших пальцев бывают трех типов: петли, завитки и дуги. Чаще встречаются петли. Их «владельцы» покладисты и весьма заурядны, не способны на какие-то подвиги. Они ответственные, но особой инициативы проявлять не станут. Обладатели завитков — «себе на уме». Неуравновешенные, вспыльчивые, но отходчивые люди. Они часто не доводят начатое дело до конца, хотя, если удастся их заинтересовать чем-нибудь, могут произвести своего рода шедевр. Правда, такие индивидуумы — большая редкость. Редко встречается и третий вид узоров — дуги. Человек с дугами очень предсказуем, он не выносит интриг, не учится на ошибках. Болеет тяжелее и прививки переносит хуже других. При этом обладатели дуг успешны в учебе и делах, отличаются быстротой и конкретностью мышления [2, 4].

Исследуя дерматоглифику многих семейных пар, Н. Н. Богданов обнаружил закономерность, что типы узоров на пальцах супругов часто совпадали. При этом он показал, что создают семью люди с папиллярными дугами довольно редко. Оно и понятно: семейная жизнь под одной крышей для тех, кто в принципе не способен к компромиссам — это сущий ад [2].

Психосоматическое направление в учении о конституции

Многовековая история учения о конституции ведет свое начало от Гиппократов, который выделил четыре темперамента человека, описал черты характера каждого типа и соответствующие ему типы строения тела. Он выделял «хорошие» и «плохие», «сильные» и «слабые» конституции. Он связывал конституциональные типы с определенными болезнями.

В конце XIX — начале XX века получило развитие психосоматическое направление в учении о конституции. Начало этому направлению положил итальянский врач Ч. Ломброзо. Работая в тюрьмах, он применил антропометрический метод, выделив группу преступников-рецидивистов, и сделал вывод о существовании «врожденных преступников». В наше время генетические исследования показали, что при хромосомных абберациях склонность к антисоциальным поступкам является неотъемлемым свойством психотипа. Немецкий психиатр Э. Кречмер в 1930 г. впервые поставил вопрос о связи строения тела человека с чертами его характера и спецификой болезней психики.

Формирование организма как системы происходит в процессе реализации его биологической программы при постоянном корректирующем влиянии среды. Онтогенетические возрастные особенности «поведения» функциональ-

ных систем генетически детерминированы, но в то же время обусловлены индивидуальной историей, обстоятельствами жизни человека. Изменения в отдельных системах приводят к адаптивной перестройке всего организма. Личность формируется на базе биологических, генетических факторов, обусловленных особенностями нервной системы. Возраст, пол, приобретенные в процессе жизни дефекты нервной системы, хронические интоксикации и нарушения метаболизма выступают в качестве дополнительных патопластических факторов, воздействующих на личность (соматопсихические влияния). Говоря о возможности и механизмах развития патологии соматических систем в условиях нарушения регуляции, следует представлять, каким образом избыточное или недостаточное воздействие регуляторных систем способно изменить структуру иннервируемых тканей [15]. Значительную помощь в этих вопросах оказывает учение о нервной трофике и нейрогенных дистрофиях. Идея о влиянии нервной системы на трофические процессы была высказана впервые Magendі еще в 1824 г.

Нервная регуляция трофики, возникнув на относительно поздних этапах эволюции, значительно расширила приспособительные возможности тканей, повысила их пластичность по отношению к изменениям среды, обеспечив опережающую настройку метаболизма к меняющимся формам деятельности. Показано, что трофическая функция проявляется особенно значимо в период восстановления исходного состояния тканей после нагрузок [6].

Изучение психосоматических соотношений означает стремление найти более полное по сравнению с возможностями традиционного подхода понимание этиологии и патогенеза заболеваний, причин вариабельности их течения, а также терапевтической проблематики. Учет психологических личностных факторов, их значимости, механизмов их «включения» в схему патогенеза болезни позволяет раскрыть социально-психологическую детерминацию патологии человека, объяснить ее своеобразие, а также трудности в моделировании многих заболеваний человека [15].

Таким образом, специфичность поражения той или иной системы (или органа) в условиях развития психосоматического заболевания может быть определена как интегральная характеристика свойств личности, нейроэндокринной регуляции и исполнительных висцеральных систем (или органов).

Влияние психотипа на развитие таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка, сахарный диабет [26] и др. уже доказана. Так, роль психогенного фактора в возникновении и течении сахарного диабета, а также возникаю-

щих на его фоне психических нарушений давно привлекли внимание исследователей. Связь диабета и эмоционального напряжения выявил еще три столетия назад Thomas Willis (1674), который первым обнаружил сахар в моче больных диабетом. Он же отметил связь этого заболевания с душевными переживаниями. Впоследствии Клод Бернар (1854) показал роль центральной нервной системы в развитии гипергликемии [1].

Большинство исследователей признавали этиологическую роль психотравмы в развитии диабета, однако они не исключали возможности того, что психосоматическое состояние выступает в роли провоцирующего фактора. Острая эмоциональная травма или длительный психический стресс могут лишь выявить латентный диабет [26], а причинная связь между состоянием эмоционального напряжения и возникновением заболевания существует только в случае предрасположенности к диабету. «Триггерный механизм психогенного стресса, — писал И. Т. Курцин, — характеризуется чрезвычайно важной особенностью: оставленностью кортиковисцеральных нарушений, латентным периодом, достигающим иногда поразительно больших величин» [15]. В ответ на стресс в организме повышается выделение адреналина и кортизола, что вызывает гипергликемию. Также, повышение стрессовых гормонов (адреналина и кортизола) может существенно влиять на клеточный иммунитет, вызывая развитие аутоиммунных реакций, что также способствует развитию сахарного диабета. Хронические стрессовые ситуации в результате сохраняющейся гипергликемии ведут к «глюкозотоксическому эффекту», снижению секреции инсулина, развитию инсулинорезистентности тканей, повышению липолиза. Все это приводит к вторичной гипергликемии и интенсификации глюконеогенеза. Существенная роль отводится активизации контринсулярных гормонов при стрессе [19].

Эмоциональное состояние, как правило, характеризуется гипергликемией, но у некоторых лиц развивается гипогликемический синдром, так как под влиянием гипергликемии чрезмерно возбуждаются клетки инсулярного аппарата, что приводит к снижению содержания сахара в крови [4].

Заключение

Таким образом, понимание личностной индивидуальности каждого человека позволяет полнее представить причины разнообразия клинической симптоматики различных заболеваний, их «отклонений» от типичных схем течения, создающих трудности в диагностике.

Доступность методики способствует исследованию больших контингентов индивидуумов в относительно короткие сроки. В свою очередь дерматоглифика, наряду с соматотипом и

другими маркерными системами, являясь источником генетических маркеров, может использоваться как метод предскрининга раннего выявления индивидов, предрасположенных к тем или иным заболеваниям. А значит, позволит формировать группы повышенного риска к данной патологии еще до развития болезни.

В свете изложенного представляется интересным продолжение исследования больных с различными патологиями привлекая большое количество соматометрических показателей и индексов в плане поиска новых и уточнения уже имеющихся маркеров их частных конституций, для прогноза и профилактики заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бернар, К.* Лекции о диабете / К. Бернар // Лекции по экспериментальной патологии. — М., 1937. — С. 278–287.
2. *Богданов, Н. Н.* Постигание индивидуальности (психофизиологические аспекты) / Н. Н. Богданов. — М.: ООО «Вопросы психологии», 2001. — 64 с.
3. *Богданов, Н. Н.* Характер по пальцам / Н. Н. Богданов // Женское здоровье. — 2000. — № 10. — С. 19–23.
4. *Генес, С. Г.* Нервная система и внутренняя секреция / С. Г. Генес. — М., 1965.
5. *Герасименко, И. А.* Особенности асимметрии дерматоглифики больных шизофренией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / И. А. Герасименко. — Киев, 1993. — 17 с.
6. *Губачев, Ю. М.* Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений / Ю. М. Губачев, Е. М. Стабровский. — Л.: Медицина, 1981. — 214 с.
7. *Гусева, И. С.* Модифицирующее влияние половых хромосом на генетический комплекс папиллярного узора / И. С. Гусева // Генетика. — 1968. — Т. 4, № 10. — С. 129–133.
8. *Гусева, И. С.* Морфогенез и генетика грешковой кожи человека / И. С. Гусева. — Мн., 1986. — 157 с.
9. *Дерматоглифика в антропологии, физиологии, медицине, криминалистике мозга* / О. М. Фандеева [и др.] // Biomedical and biosocial anthropology. — 2004. — № 2. — С. 262–269.
10. *Дерматоглифика у лиц в возрасте 21–35 лет, болеющих инсулинозависимым сахарным диабетом* / В. В. Жмурик [и др.] // Актуальные проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии: матер. 2-й междунар. науч. конф. / под ред. П. К. Лысова. — М.: Изд-во Моск. гуманит. ун-та, 2006. — С. 78–80.
11. *Звягин, В. Н.* Медико-антропологические аспекты дерматоглифики фаланг кисти / В. Н. Звягин, Л. Ю. Шпак // Суд. мед. экспертиза. — 2000. — Т. 43, № 4. — С. 16–20.
12. *Корнетов, Н. А.* Клиническая антропология — методологическая основа целостного подхода в медицине / Н. А. Корнетов // Biomedical and biosocial anthropology. — 2004. — № 2. — С. 101–105.
13. *Кронджави, Е.* Анализ показателей дерматоглифики у женщин с миомой матки / Е. Кронджави // Акушерство и гинекология. — 1986. — № 2. — С. 57–58.
14. *Куклин, В. Т.* Влияние типа наследования на особенности дерматоглифических узоров на пальцах рук при рецессивных моногенных дерматозах / В. Т. Куклин, З. В. Куклина // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. — 2000. — № 2. — С. 24–28.
15. *Курцин, И. Т.* Теоретические основы психосоматической медицины / И. Т. Курцин. — Л., 1973.
16. *Леонтьев, А. Г.* Значение дактилоскопии при экспертизе исключения отцовства-материнства / А. Г. Леонтьев // Сб. науч. работ кафедры судебной медицины Ленингр. педиатр. мед. института. — Л., 1958. — С. 168–173.
17. *Невзгода, И. И.* Соматотип, пальцевая дерматоглифика и антигены крови у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / И. И. Невзгода. — Мн., 1995. — 23 с.
18. *Психофизиологические и дерматоглифические особенности учащих с моторной асимметрией* / Т. И. Вихрук [и др.] // Актуальные проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии: матер. 2-й междунар. науч. конф. / под ред. П. К. Лысова. — М.: Изд-во Моск. гуманит. ун-та, 2006. — С. 52–54.
19. *Сенько, В. И.* Особенности дерматоглифики больных сахарным диабетом первого типа. Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты) / В. И. Сенько, Е. С. Околоулак // Сб. матер. междунар. дистанционной науч.-практ. конф., посвященной памяти выдающегося ученого и хирурга профессора В. Н. Парина. — Пермь: ИД «Пресстайм», 2008. — С. 181–183.
20. *Солониченко, В. Г.* Медицинская дерматоглифика / В. Г. Солониченко, Н. Н. Богданов // Папиллярные узоры: идентификация и определение характеристик личности (дактилоскопия и дерматоглифика). — М., 2002. — С. 59–80.
21. *Тегакко, Л. И.* Практическая антропология: учеб. пособие / Л. И. Тегакко, О. В. Марфина. — Ростов н/Д: Феникс, 2003. — 320 с.
22. *Усоев, С. С.* Анатомические особенности человека как система генетических маркеров / С. С. Усоев // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: Тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 279–280.
23. *Усоев, С. С.* Дерматоглифика при инфаркте миокарда, стенокардии и варикозном расширении вен / С. С. Усоев, Н. А. Усоева // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: матер. междунар. науч.-практ. конф., посвященной 10-летию образования Гомельского государственного медицинского института (22–23 ноября 2000 г., г. Гомель): В 2 т. — Мозырь: «Белый Ветер», 2000. — Т. 2. — С. 262–263.
24. *Царев, В. П.* Конституционально-клиническая характеристика иммунного гомеостаза и экстракорпоральная иммуннокоррекция у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / В. П. Царев. — Мн., 2003. — 41 с.
25. *Шапцев, Ю. Д.* Дерматоглифика в медицине / Ю. Д. Шапцев // Мед. консультация. — 1999. — № 3. — С. 12–19.
26. *Benton, P.* Diabetes / P. Benton. — 1953. — Vol. 4, № 6. — P. 401–405.
27. *Cummins, H.* Finger prints palms and soles. An introduction to Dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo. — Philadelphia, 1943 (N.Y., 1961). — 319 p.
28. *Sasicki, K.* Zróżnicowanie regionalne Polaków i sąsiadujących nimi narodów pod względem cech dermatoglifow / K. Sasicki // Zprawy Cs. spol antropol. pri Cs. Acad. Ved. — 1976. — Vol. 29, № 3. — P. 84–87.

Поступила 17.02.2009

УДК 616.89-008.441.13-036.66:616.1

РЕЦИДИВООПАСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ НА ЭТАПЕ СТАНОВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены данные о проявлении рецидивоопасных клинических ситуаций (депрессии и другие) у лиц с алкогольной зависимостью первые 6 месяцев формирования терапевтической ремиссии (шифр по

МКБ-10 F10.200). На основе полученных данных сформулированы рекомендации, направленные на раннюю диагностику и адресную противорецидивную терапию пациентов с алкогольной зависимостью в процессе лечения и реабилитации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические ситуации, лечение.

RECURRENCE-DANGEROUS CLINICAL CONDITION IN ALCOHOL-ADDICTS AT EARLY TERAPEUTIC REMISSION

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

The data about on display relapse-dangerous clinical situations (depressions and others) of the alcohol depended patients in the first 6 months remission time (F10.200) are presented in this articles. The recommendations are formulated on early diagnostics and address therapy of the patients with alcoholic dependence during treatment and rehabilitation.

Key words: alcohol addiction, remission, relapse-dangerous clinical situations, treatment.

Введение

Проблема лечения алкоголизма остается чрезвычайно актуальной, прежде всего из-за неудовлетворительной ее эффективности вследствие ранних срывов и рецидивов зависимости, происходящих, по данным большинства авторов, в самом начале формирования ремиссии — на этапе ее становления, определяемом в 4–6 месяцев от начала воздержания от употребления алкоголя [1, 2, 3].

В это время у пациентов с алкогольной зависимостью (ПАЗ) наблюдаются аффективные, диссомнические и другие психические и поведенческие расстройства, сопряженные с патологическим влечением к алкоголю (ПВА) и срывом алкогольной зависимости (АЗ) [1, 2, 3, 4]. Ранее эти состояния нами были рубрифицированы и определены как рецидивоопасные клинические состояния (РОКС) [5]. Остаются неизученными частота встречаемости, степень выраженности РОКС ПАЗ при различных типах ремиссии, недостаточно разработаны способы их диагностики и терапии.

Целью исследования является разработка методов ранней диагностики, профилактики и лечения рецидивоопасных клинических ситуаций на этапе становления ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материал и метод

Исследование проведено на базе Государственного учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». После трех этапов лечения, согласно принятым в наркологии стандартам [6], на этапе становления ремиссии (до 6-ти месяцев воздержания от употребления алкоголя [2]), обследовано 159 мужчин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов $39,2 \pm 7,2$) с алкогольной зависимостью (шифр F 10.200-201 согласно критериям

МКБ-10 [7]). В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем без синдрома зависимости, больные с другими психическими и поведенческими расстройствами. С учетом принципов клинической типификации ремиссии, принятых в современной наркологии [2], все исследованные пациенты были разделены на три, репрезентативные по возрасту и другим социально-демографическим параметрам, группы.

Первая группа ПАЗ состояла из 39 человек в состоянии компенсированной ремиссии, без клинически выраженных рецидивоопасных состояний. Вторая группа из 40 пациентов находилась в состоянии субкомпенсированной ремиссии с РОКС (обратившиеся для противорецидивного лечения). Пациенты первых двух групп достигли полной ремиссии (более 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя, шифр по МКБ-10 F 10.202) [7]. В третью группу (80 пациентов) были включены пациенты с рецидивом алкоголизма на этапе становления ремиссии (декомпенсированная ремиссия).

В ходе выполнения работы применены клинико-психопатологический, клинико-динамический и экспериментально-психологический методы. С целью объективизации и возможности сравнения клинического состояния ПАЗ в ремиссии был использован разработанный нами опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций» [8]. Статистическая обработка данных (в частности, дисперсионный анализ, вычисление средних значений M , стандартного отклонения σ , достоверности отличия по критерию Стьюдента и критерию согласия χ^2) проводилась с помощью компьютерной программы Excel [9].

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости РОКС ПАЗ трех групп представлена таблицей 1.

Таблица 1 — Частота рецидивоопасных клинических состояний у пациентов трех групп

Рецидивоопасные клинические состояния	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	n	%	n	%	n	%
1. Алгии	17	43,5	17	42,5	26	32,6
2. Плохое самочувствие	9	23,1*	23	57,5**	18	22,5
3. Раздражительность	19	48,7	19	47,5	45	56,2
4. Утомляемость, усталость	10	25,6*	21	52,5	34	42,5
5. Бессонница	12	30,8	18	45,0**	13	16,2***
6. Депрессия	18	46,2	24	60,0	43	53,8
7. Гипомания	2	5,1	4	10,0	5	6,2
8. Сухое опьянение	2	5,1*	6	15,0**	4	5,0
9. Алкогольные навязчивости	6	15,4*	18	45,0**	20	25,0
10. Алкогольные сновидения	14	35,9	16	40,0	22	27,5
11. Псевдоабстиненция	2	5,1*	7	17,5**	6	7,5
12. Курение увеличено	8	20,5	11	27,5	15	18,7
13. Кофеин больше	10	25,6*	21	52,5**	20	25,0
14. Тревога	5	12,8*	13	32,5	18	22,5
15. Тяга к алкоголю	12	30,8*	22	55,0**	19	23,7
Нет жалоб	5	12,8*	0	0**	5	6,25
Всего пациентов	39	100%	40	100%	80	100%

* Различия между первой и второй группами достоверны ($p < 0,05$); ** различия между второй и третьей группами достоверны ($p < 0,05$); *** различия между третьей и первой группой достоверны ($p < 0,05$).

Как следует таблицы 1, на этапе становления ремиссии у пациентов всех трех групп имелись РОКС. Примерно с одинаковой частотой ($p > 0,05$) во всех трех группах наблюдались: «алгии», «раздражительность», «плохое настроение», «гипомания», «алкогольные сновидения» и «курение увеличено». В сравнении с первой группой во второй чаще ($p < 0,05$) встречались: «плохое самочувствие», «утомляемость», «сухое опьянение», «алкогольные навязчивости», «псевдоабстиненция», «кофеин больше», «тревога» и «тяга к алкоголю». В сравнении с третьей группой во второй чаще ($p <$

0,05) встречались: «плохое самочувствие», «сухое опьянение», «алкогольные навязчивости», «псевдоабстиненция», «кофеин больше» и «тяга к алкоголю». В сравнении с первой группой в третьей достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась только «утомляемость», а реже ($p < 0,05$) — «бессонница». Остальные РОКС в первой и третьей группах встречались примерно с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Степень выраженности (в баллах) РОКС на этапе становления ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью представлена таблицей 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика средней выраженности рецидивоопасных клинических состояний у пациентов трех групп

Рецидивоопасные клинические состояния	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 80)
	M ± σ	M ± σ	M ± σ
1. Алгии	0,39 ± 0,58*	1,05 ± 1,03**	0,41 ± 0,69
2. Плохое самочувствие	0,22 ± 0,58*	0,89 ± 0,99**	0,38 ± 0,79
3. Раздражительность	0,74 ± 0,81	1,21 ± 1,06	0,93 ± 1,0
4. Утомляемость, усталость	0,3 ± 0,56*	0,89 ± 0,99	0,59 ± 0,8***
5. Бессонница	0,17 ± 0,49*	1,11 ± 1,1**	0,2 ± 0,51
6. Депрессия	0,52 ± 0,67	0,95 ± 1,03	0,84 ± 1,0
7. Гипомания	0,13 ± 0,34	0,21 ± 0,42	0,1 ± 0,41
8. Сухое опьянение	0,04 ± 0,21*	0,47 ± 0,84**	0,06 ± 0,3
9. Алкогольные навязчивости	0,17 ± 0,38*	0,79 ± 0,71**	0,36 ± 0,7
10. Алкогольные сновидения	0,39 ± 0,66*	0,82 ± 0,73**	0,3 ± 0,54
11. Псевдоабстиненция	0,04 ± 0,21*	0,53 ± 0,77**	0,08 ± 0,27
12. Курение увеличено	0,78 ± 1,16	0,37 ± 0,68	0,3 ± 0,7
13. Кофеин больше	0,56 ± 0,9	0,84 ± 1,16	0,43 ± 0,81
14. Тревога	0,09 ± 0,29*	0,53 ± 0,61	0,3 ± 0,6***
15. Тяга к алкоголю	0,3 ± 0,63*	0,63 ± 0,6**	0,31 ± 0,63
Сумма баллов	4,9 ± 3,8*	11,32 ± 8,3**	5,6 ± 4,4

Примечание. Смотреть примечание к таблице 1.

Как следует таблицы 2, суммарная выраженность РОКС у пациентов второй группы в среднем составила $11,32 \pm 8,32$ баллов, что превышает суммарную выраженность РОКС пациентов первой ($4,9 \pm 3,8$ баллов) и третьей ($5,64 \pm 4,45$ баллов) групп ($p < 0,01$). Из отдельных признаков во второй группе, в сравнении с пациентами первой группы, наиболее выраженными оказались такие РОКС, как «бессонница» — $0,17 \pm 0,49$ баллов против $1,11 \pm 1,1$ баллов ($p = 0,002$) и «тяга к алкоголю» — $0,3 \pm 0,63$ баллов против $0,63 \pm 0,6$ баллов ($p = 0,005$). Еще 7 признаков также увеличивались у пациентов второй группы, в сравнении с пациентами первой группы, достоверно ($p < 0,05$): «алгии», «плохое самочувствие», «утомляемость», «сухое опьянение», «алкогольные навязчивости», «псевдоабстиненция» и «тревога» (см. таблицу 2). В сравнении с третьей группой, во второй больше ($p < 0,05$) были выражены «алгии», «плохое самочувствие», «бессонница», «тяга к алкоголю», «сухое опьянение», «алкогольные навязчивости», «псевдоабстиненция». В сравнении с первой группой, в третьей группе больше выражены только два РОКС: «тревога» — $0,3 \pm$

$0,64$ баллов против $0,09 \pm 0,29$ баллов ($p < 0,05$) и «утомляемость» — $0,59 \pm 0,77$ баллов против $0,3 \pm 0,56$ баллов ($p < 0,05$). Выраженность остальных РОКС у пациентов первой и третьей групп оказалась примерно одинаковой ($p > 0,05$).

В то же время, при дифференцированном анализе было установлено, что процент пациентов третьей группы с высокой градацией выраженности хотя бы одного из неспецифических РОКС («плохое самочувствие», «раздражительность», «утомляемость», «депрессия» и «тревога») оказался идентичным второй группе ($p > 0,05$) и достоверно большим ($p < 0,001$), чем у пациентов первой группы (рисунок 1).

Количество пациентов с высокой градацией выраженности специфических, характеризующих наличие патологического влечения к алкоголю, РОКС («сухое опьянение», «алкогольные навязчивости», «алкогольные сновидения», «псевдоабстиненция» и «тяга к алкоголю») (рисунок 2), оказалось сопоставимым ($p > 0,05$) среди пациентов первой и третьей групп и значительно меньшим, в сравнении с пациентами второй группы ($p = 0,0002$).

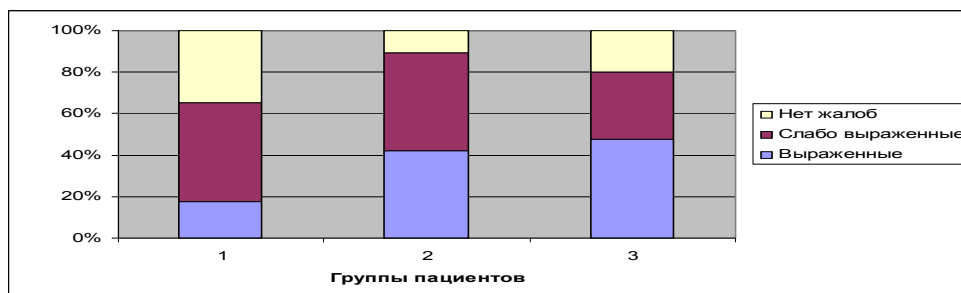


Рисунок 1 — Распределение по градации выраженности неспецифических рецидивоопасных клинических состояний у пациентов трех групп

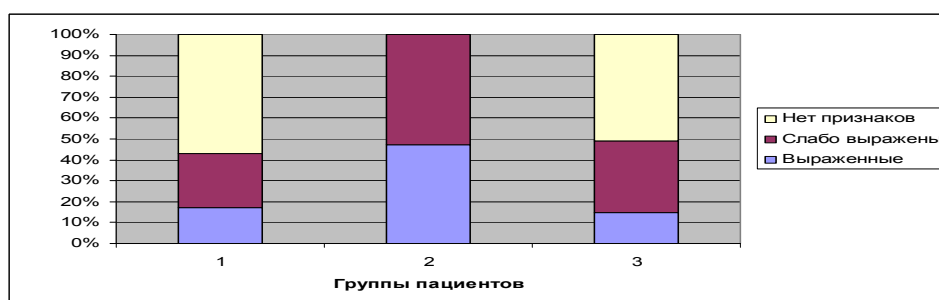


Рисунок 2 — Распределение по градации выраженности специфических рецидивоопасных клинических состояний у пациентов трех групп

Как следует из рисунка 2, все 40 (100 %) из 40 пациентов второй группы жаловались на разную степень выраженности влечение к алкоголю, в то время как 22 (56,4 %) из 39 пациентов первой группы и 41 (51,3 %) из 80 третьей группы отрицали наличие у себя тяги к алкоголю. По показателю наличия влечения к алкоголю с очень высокой степенью достоверности вторая группа пациентов отличается от двух других групп ($p = 0,00003$), между кото-

рыми отличий по выраженности ПВА не выявлено (см. рисунок 2, $p > 0,05$). Но при этом влечение к алкоголю, даже будучи значительно выраженным, у пациентов второй группы не приводило к рецидиву алкоголизма, в отличие от пациентов третьей группы. Наши данные согласовываются с данными других авторов о том, что высокая степень влечения к алкоголю не всегда является прогностическим фактором рецидива алкоголизма [10].

С помощью клинико-динамического, психопатологического и патопсихологического анализа было установлено, что пациенты третьей группы достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем пациенты первой и второй групп, обращались за противоалкогольным лечением под влиянием возникших у них из-за алкоголизма проблем в семье, на работе, а не по личному побуждению. При этом, в сравнении с пациентами первой и второй групп, осознание болезни «алкоголизм» у них было формальным ($p < 0,05$), установки на лечение носили внешний характер ($p < 0,05$), а в процессе лечения они планировали воздерживаться от алкоголя определенное, как правило, не более одного года, время ($p < 0,0001$).

Таким образом, у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии наблюдаются различные рецидивоопасные клинические состояния. При сформированной срывопротекторной биопсихосоциальной системе (обеспечиваемой, прежде всего, глубоким осознанием болезни, внутренними установками на абсолютную трезвость и комплайенсом), они не обязательно ухудшают прогноз заболевания, так как или субклинически выражены и угасают (компенсированная ремиссия), или, при значительной выраженности, осознаются и мотивируют пациентов на противорецидивное лечение (субкомпенсированная ремиссия). Когда же пациенты с алкогольной зависимостью пытаются решать вызванные болезнью проблемы только на внешнем, по отношению к их личности, поведенческом уровне, без внутренней проработки жизненного кризиса, тогда у них не может возникнуть личной установки на абсолютную трезвость, а, следовательно, и срывопротекторная система у них не может быть сформирована. При таком подходе к формированию ремиссии патологическое влечение к алкоголю не угасает, а вытесняется, подавляется, сохраняется в скрытом виде, не осознается, по механизмам конверсии трансформируется в невротические и психосоматические симптомы, а в критических ситуациях, часто неожиданно для пациентов и родственников, трансформируется в поведенческое расстройство — употребление алкоголя с рецидивом алкогольной зависимости.

В результате исследования установлены частота встречаемости и степень выраженности рецидивоопасных клинических состояний у лиц с алкогольной зависимостью при различных типах становления терапевтической ремиссии, что позволило разработать принципы терапии пациентов с алкогольной зависимостью при рецидивоопасных клинических состояниях [5] и сформулировать следующие выводы и рекомендации.

Выводы

1. Для пациентов с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической

ремиссии характерны рецидивоопасные клинические состояния, которые при сформированной срывопротекторной биопсихосоциальной системе не приводят пациентов к неизбежному срыву, так как или регрессируют (при компенсированной ремиссии), или, осознаваясь больными, мотивируют их на противорецидивное лечение (при субкомпенсированной ремиссии).

2. Рецидив алкоголизма на этапе становления ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью, прежде всего, происходит вследствие несформированности срывопротекторной системы, из-за чего рецидивоопасные клинические состояния плохо осознаются, взаимопотенцируются и, при незначительном разрешающем факторе, трансформируются в поведенческое нарушение — срыв алкоголизации с последующим рецидивом заболевания.

3. Поддерживающую и противорецидивную терапию у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии следует проводить с учетом структуры, выраженности и динамики рецидивоопасных клинических состояний, а психотерапию необходимо направлять на осознание и словесное выражение чувств, дифференциацию эмоций, развитие способности к управлению эмоциональным состоянием и формирование мотивации к трезвой жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age / M. J. Eckardt [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152 (1). — P. 53–59.
2. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. — 192 с.
3. Сосин, И. К. Наркология / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Кол-ум, 2005. — 800 с.
4. Depression after alcohol treatment as a risk factor for relapse among male veterans / M. Geoffrey [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2000. — Vol. 19. — P. 259–269.
5. Сквиря, И. М. Рубрификация и принципы терапии рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода в наркологии / И. М. Сквиря // Актуальные вопросы психического здоровья: матер. междунар. науч.-практ. конф. 30 января 2005 г. — Гродно, 2005. — С. 159–162.
6. ПРИКАЗ от 19 августа 2005 г. № 466 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь» / гл. ред. Р.А.Евсегнеев. — Мн., 2005. — 196 с.
7. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и диагностическими критериями) / Ред. Дж.Э.Купер / Пер. с англ. Д. Полтавца. — Киев: «Сфера», 2000. — 464 с.
8. Сквиря, И.М. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме / И. М. Сквиря // Сб. науч. статей респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой сессии Гомельского ГМУ: в 4 т. / ред. колл. А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель: УО «Гомельский ГМУ», 2008. — Т. 3. — С. 190–193.
9. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.
10. Miller, N. S. Dissociation of «conscious desire» (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence / N. S. Miller, M. S. Gold // *Ann. Clin. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 5. — P. 99–106.

Поступила 24.11.2008

УДК 611.018.54:615.9.

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА, ИНСУЛИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Аль-Турки Али Али

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка изменений показателей метаболизма и его регуляции в сыворотке крови лиц с различной степенью алкогольной интоксикации. Не выявлено закономерных изменений в концентрации кортизола и трийодтиронина, однако установлено увеличение концентрации в крови предшественника инсулина — проинсулина и С-пептида, что может быть использовано как критерий повреждения функции поджелудочной железы при алкогольной интоксикации. При высокой степени алкогольной интоксикации выявлены признаки цитолиза гепатоцитов.

Ключевые слова: сыворотка крови, алкоголь, интоксикация, гормоны.

**CORTISOL, INSULIN AND TRIIODOTHYRONINE AMOUNT
IN BLOOD SERUM AT ALCOHOLIC INTOXICATION**

Al-Turki Ali Ali

Gomel State Medical University

The estimation of changes of metabolism parameters and its regulation in blood serum of persons with a various degree of an alcoholic intoxication is performed. It is not revealed changes of cortisol and triiodothyronine concentration. The increase of the predecessor of insulin concentration — proinsulin and C-peptide concentration is established, that can be used as criterion of damage of pancreas function at an alcoholic intoxication hepatocytes cytolysis attributes are revealed at a high degree of an alcoholic intoxication.

Key words: blood whey, alcohol, intoxication, hormones.

Введение

Этанол изменяет активность различных ферментов, нарушает биоэнергетические процессы, вызывает накопление промежуточных продуктов метаболизма [1–4]. С другой стороны, регуляция метаболизма находится под контролем эндокринной системы, дисбаланс которой может осложнить и усугубить проявления алкогольной интоксикации. Имеются отдельные работы, показывающие, что этанол и продукты его метаболизма изменяют функции желез внутренней секреции. В частности, при алкогольной интоксикации отмечена взаимосвязь между концентрацией в крови этанола, его метаболита — ацетальдегида и катехоламинов [5, 6]. Однако до настоящего времени при алкогольной интоксикации не достаточно изучены взаимосвязи между содержанием в крови этанола и уровнем других гормонов.

Цель исследования — установить наличие закономерных изменений в содержании гормонов в крови в зависимости от концентрации этанола в сыворотке крови лиц находящихся в состоянии алкогольной интоксикации.

Материал и метод

В сыворотке крови при наличии этанола в пределах, отражающих современную классификацию стадий алкогольного опьянения (г/л): 0,5–1,5, 1,6–2,5, 2,6–3,0, 3,1–5,0 и более 5,0, определяли содержание инсулина, кортизола и трийодтиронина (Т3).

Гормоны определяли в крови лиц (154 образца), которую доставляли из отделения острых отравлений Витебской областной клинической больницы и больницы скорой медицинской помощи для исследования на этанол в Витебском судебно-химическом отделении Управления по Витебской области ГС МСЭ. Во всех исследуемых случаях был выставлен диагноз «алкогольная интоксикация». В качестве контрольной группы использовали кровь лиц, поступивших в стационары, не содержащую этанол. По полу обследуемые лица распределились следующим образом: мужчины — 127, женщины — 27; по возрасту: до 40 лет — 61, 40–49 лет — 48, 50–59 лет — 31, ≥ 60 лет — 14; по концентрации этилового алкоголя: не обнаружен — 6, 0,5–1,5 ‰ — 10, 1,6–2,5 ‰ — 30, 2,6–3,0 ‰ — 20, 3,1–5,0 ‰ — 80, > 5,0 ‰ — 8.

Определение содержания этанола в крови проводили на хроматографе «Кристалл 2000 М» с модулем ДТП-ДТП (колонка из нержавеющей стали 3 мм × 2 м, неподвижная фаза 5 % ДНФ на хроматоне NAWDMCS, газ-носитель — гелий, расход 28 см³/мин, при температурном режиме — детектора 150 °С, колонки — 88 °С, инжектора — 110 °С). Количественный расчет проводили по методу внутреннего стандарта с использованием программного обеспечения «Хроматек Аналитик» версия 1.21.

Определение содержания гормонов в сыворотке крови проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа фирмы DRG

International Inc. (США). Проверка гипотез о равенстве двух средних производили с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови при различной концентрации этанола представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Концентрация кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови лиц с различным уровнем алкоголя

Гормоны, нг/мл	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, г/л					
	0 (n = 6)	0,5–1,5 (n = 10)	1,6–2,5 (n = 30)	2,6–3,0 (n = 20)	3,1–5,0 (n = 80)	> 5,0 (n = 8)
Кортизол	277 ± 63,9	248 ± 56,8	219 ± 84,6#	204 ± 76,9*	189 ± 73,7*	157 ± 29,7*
T3	1,39 ± 0,14	1,31 ± 0,73	1,64 ± 0,53	1,19 ± 0,53	1,35 ± 0,55	1,01 ± 0,80
T3×100/кортизол	0,50	0,53	0,75	0,58	0,71	0,61
Кортизол/T3×100	1,99	1,84	1,33	1,71	1,40	1,55

Тенденция ($0,1 > P > 0,05$); * достоверное отличие ($P < 0,05$).

Установлено, что при различных концентрациях этанола уровень трийодтиронина в сыворотке крови достоверно не изменялся. В то же время при содержании этанола в крови более 1,5 г/л концентрация кортизола прогрессивно снижается по мере увеличения концентрации этанола. Этот эффект не может быть связан с влиянием этанола на аналитическую процедуру определения гормона, т. к. в опытах *in vitro* введение в анализируемую сыворотку крови различных количеств экзогенного этанола не влияло на количественное обнаружение гормона. По всей видимости, при увеличении содержания алкоголя в сыворотке крови и, соответственно, увеличении степени интоксикации, возрастает ингибирующее действие этанола на продукцию и инкрецию в кровь кортизола, а также на процессы его катаболизма в печени [1]. В пользу этого свидетельствует ранее показанное наличие определенной закономерности в секреции 11-оксикортикостероидов при острой интоксикации этанолом: увеличение секреции кортикостероидов в первые часы после алкоголизации (максимум через 1 час), с последующим снижением до нормы и угнетением стероидогенеза в период элиминации алкоголя [7].

Относительная стабильность содержания трийодтиронина и снижение концентрации кортизола по мере повышения степени алкогольной интоксикации находит свое выражение в виде увеличения коэффициента T3×100/кортизол и снижения коэффициента Кортизол/T3×100.

В таблице 2 показана зависимость между концентрацией этанола в сыворотке крови и содержанием гормонов, обладающих анаболическим эффектом, к каковым относится инсулин, его предшественник проинсулин и С-пептид. Биологическая активность проинсулина составляет около 10 % инсулина, но период его полужизни в 3 раза больше, чем у инсулина. В то же время С-пептид является более стабильным маркером функциональной активности поджелудочной железы и его уровень в периферической венозной крови в 5–6 раз выше, чем инсулина. Учитывая взаимосвязи в метаболической регуляции между инсулином и лептином, в таблице 2 представлены также данные о характере изменений концентрации лептина в зависимости от содержания этанола в сыворотке крови.

Таблица 2 — Концентрация инсулина, проинсулина, С-пептида и лептина в сыворотке крови лиц с различным уровнем алкоголя

Гормоны, нг/мл	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, г/л					
	0 (n = 6)	0,5–1,5 (n = 10)	1,6–2,5 (n = 30)	2,6–3,0 (n = 20)	3,1–5,0 (n = 80)	> 5,0 (n = 8)
Инсулин	0,22 ± 0,07	0,31 ± 0,12*	0,35 ± 0,29*	0,31 ± 0,19#	0,26 ± 0,21	0,30 ± 0,31
Проинсулин	0,032 ± 0,01	0,065 ± 0,02*	0,065 ± 0,04*	0,070 ± 0,04*	0,069 ± 0,04*	0,039 ± 0,02
С-пептид	0,22 ± 0,12	0,30 ± 0,27	0,51 ± 0,36*	0,61 ± 0,41*	0,57 ± 0,40*	0,43 ± 0,43*
Проинсулин/ инсулин	0,14 ± 0,11	0,21 ± 0,19*	0,19 ± 0,14*	0,23 ± 0,20*	0,27 ± 0,15*	0,13 ± 0,07
С-пептид/ инсулин	1,00 ± 0,94	0,97 ± 0,69	1,46 ± 1,08*	1,97 ± 0,96*	2,19 ± 1,26*	1,43 ± 0,58*
Проинсулин/ С-пептид	0,16 ± 0,18	0,22 ± 0,21	0,13 ± 0,05*	0,11 ± 0,09*	0,12 ± 0,08*	0,09 ± 0,05*
Лептин	6,54 ± 0,34	9,69 ± 4,74#	13,72 ± 13,2*	15,46 ± 9,4*	9,47 ± 6,66*	7,52 ± 1,49
Лептин×10/ инсулин	2,97	3,12	3,92	4,96	3,64	2,50

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Установлено, что содержание инсулина повышено при концентрации этанола в сыворотке крови в диапазоне 0,5–3,0 г/л, С-пептида — 1,6–5,0 г/л, проинсулина — 0,5–5,0 г/л. Возрастные концентрации инсулина при содержании этанола в крови 0,5–3,0 г/л может быть обусловлено несколькими причинами: активацией в ранние сроки алкоголизации, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и последующей стимуляцией секреции инсулина, компенсаторной гиперпродукцией гормона вследствие торможения реализации эффектов инсулина на уровне клеток и реакцией инсулярного аппарата на повышение уровня глюкозы в крови после приема алкоголя.

По мере повышения уровня этанола в сыворотке крови увеличивается значение коэффициентов проинсулин/инсулин и С-пептид/инсулин. На рисунке 1 представлены данные относительного содержания проинсулина и С-пептида по сравнению с инсулином выраженные в виде

процентного содержания проинсулина и С-пептида в крови по отношению к инсулину. При наличии этилового алкоголя в диапазоне концентраций 0,5–5,0 г/л возрастает, по сравнению с контрольной группой, относительное содержание проинсулина, при его нормальном содержании в крови около 15 % от секретируемого инсулина. Наблюдается также и возрастание содержания С-пептида при наличии этанола в крови в диапазоне концентраций 1,6–5,0 г/л и более.

Это свидетельствует о том, что при высокой степени алкогольной интоксикации подавляется процессинг инсулина, что можно объяснить повреждающим действием этанола на эндоплазматический ретикулум, где происходит частичный протеолиз проинсулина. Увеличение концентрации проинсулина может быть результатом повреждения клеток поджелудочной железы с последующим выходом проинсулина в кровь в результате токсического действия этанола и его метаболитов.

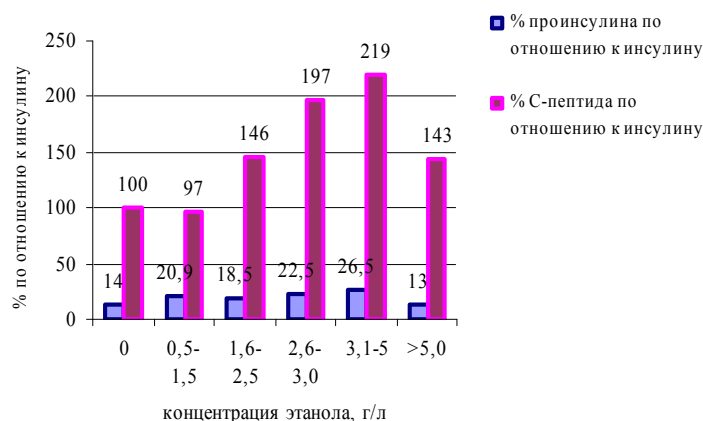


Рисунок 1 — Относительное содержание проинсулина и С-пептида по сравнению с инсулином

Величина отношения проинсулин/С-пептид уменьшается по мере увеличения степени алкогольной интоксикации. Следовательно, можно полагать, что алкогольная интоксикация подавляет синтез предшественника инсулина (проинсулина) в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Таким образом, алкогольная интоксикация нарушает как процессы биосинтеза предшественника инсулина, так и его превращение в зрелый инсулин. Учитывая, что период полужизни проинсулина и С-пептида в несколько раз больше, чем инсулина, они могут быть использованы как критерии повреждения поджелудочной железы при алкогольной интоксикации.

Увеличение концентрации проинсулина не связано с влиянием этанола на аналитические технологии определения гормона, поскольку в ранее проведенных нами экспериментах *in vitro* было показано, что экзогенный этанол завышает результаты определения проинсулина и снижает С-пептида только при высокой кон-

центрации алкоголя [8]. В данном случае увеличение содержания предшественника инсулина отмечается при диапазоне концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5 г/л. Можно предполагать, что при высоких концентрациях этанола реальное содержание С-пептида в сыворотке крови будет еще больше, поскольку *in vitro* показано, что этанол в концентрации 4 и 6 г/л оказывает ингибирующее влияние на «открываемость» С-пептида [8].

Наиболее важным выводом из анализа таблицы 2 является констатация того факта, что зависимость между содержанием лептина от концентрации этанола в сыворотке крови напоминает таковую между содержанием инсулина и концентрацией этанола. Величина отношения лептин × 10/инсулин повышена в интервале концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л. Поэтому можно предположить, что концентрация лептина более точно отражает степень интоксикации этанолом, чем содержание в крови инсулина.

Суммарные результаты по влиянию этанола на спектр изучаемых гормонов представлены на рисунке 2, из которого следует, что наиболее выраженные изменения отмечаются при концентрации этанола в крови свыше 1,5 г/л.

На рисунке 3 представлено соотношение концентраций инсулина, обладающего анаболическим эффектом, и контринсулярного гор-

мона кортизола, имеющего выраженные катаболические эффекты на периферические ткани. Как следует из представленных данных, при алкогольной интоксикации отмечается относительное преобладание инсулина, что может иметь большое значение в обеспечении последующего восстановления структурно-функциональных нарушений, вызванных действием этанола.

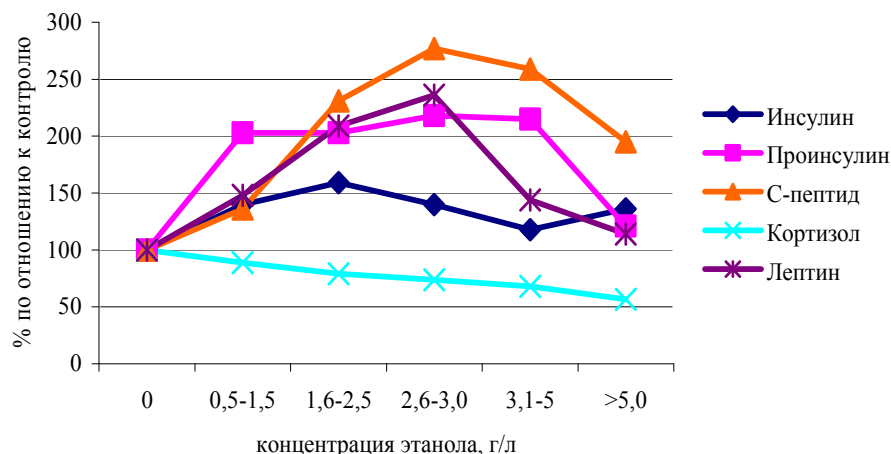


Рисунок 2 — Относительное содержание гормонов в сыворотке крови при различной степени алкогольной интоксикации

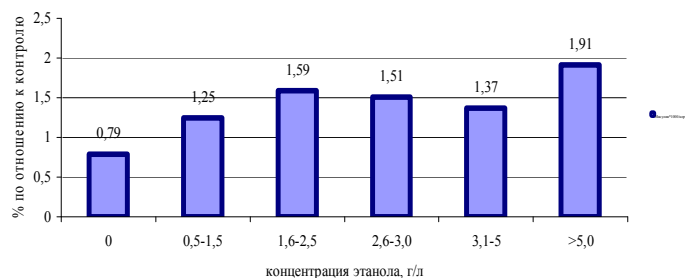


Рисунок 3 — Соотношение концентраций инсулина и кортизола в крови при алкогольной интоксикации

Выводы

1. Установлено, что в диапазоне концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л и более концентрация трийодтиронина в ней не изменяется. В то же время содержание кортизола уменьшается при уровне алкоголя более 1,5 г/л.

2. Концентрация инсулина, С-пептида и проинсулина повышена при содержании этанола в сыворотке крови в диапазонах 0,5–3,0 г/л, 1,6–5,0 г/л и 0,5–5,0 г/л соответственно.

3. Выявленное увеличение в сыворотке крови содержания предшественника инсулина — проинсулина, а также С-пептида, может быть использовано в качестве дополнительного критерия нарушения функции поджелудочной железы при алкогольной интоксикации.

4. Зависимость между содержанием лептина и концентрацией этанола в сыворотке крови напоминает таковую между содержанием инсулина и концентрацией этанола. Вели-

чина отношения лептин×10/инсулин повышена в интервале концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л. Это дает основания полагать, что концентрация лептина более точно отражает состояние интоксикации этанолом, чем концентрация инсулина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Островский, Ю. М.* Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Мн.: Наука і тэхніка, 1995. — 280 с.
2. *Зороастров, О. М.* Критерии диагностики острого отравления этиловым алкоголем как причины смерти / О. М. Зороастров // СМЭ. — 2005. — № 2. — С. 16–18.
3. *Васильева, Е. В.* Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е. В. Васильева, Ю. Е. Морозов, О. Н. Лопаткин // СМЭ. — 2004. — № 2. — С. 23–27.
4. *Баженов, Ю. И.* Влияние этанола на физиологические функции организма / Ю. И. Баженов, А. Ф. Баженова, Я. Ю. Волкова // Вестник Ивановского государственного университета. Серия «Биология. Химия. Физика. Математика». — 2002. — Вып. 3. — С. 3–13.
5. *Ушакова, М. М.* Допустимая пороговая концентрация этанола при судебно-химической экспертизе / М. М. Ушакова, И. Н. Шумайлов, К. П. Ионова // СМЭ. — 1987. — № 2. — С. 43–45.

6. Васильева, Е. В. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е. В. Васильева, Ю. Е. Морозов, О. Н. Лопаткин // СМЭ. — 2004. — № 2. — С. 23–27.

7. Латенков В.П. Биоритмы и алкоголь/ В.П. Латенков, Г.Д. Губин // — Новосибирск: Наука, 1987. — 173 с.

8. Аль-Турки Али Али Влияние этанола на специфичность биохимических исследований в сыворотке крови / Аль-Турки Али Али, Е. О. Данченко // Сб. матер. VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь «Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке». — Мн., 2007. — С. 37–39.

Поступила 17.02.2009

УДК 616-002:618.34

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ АМНИОТИЧЕСКИХ МЕМБРАН

И. А. Корбут, Е. И. Барановская, Е. В. Воропаев,
Л. Г. Барри, Н. М. Голубых

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: исследовать роль лактоферрина, интерферона- α , интерферона- γ , интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β при преждевременном разрыве амниотических мембран.

Материал и метод: методом ИФА исследованы концентрации лактоферрина, интерферона- α , интерферона- γ , интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β в периферической крови, пуповинной крови и околоплодных водах при срочных родах. Статистическая обработка: Т- и U-критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса, ранговая корреляция Спирмена, вычисление медианы, отношения шансов и доверительного интервала.

Результаты: при преждевременном разрыве плодных оболочек концентрация лактоферрина в периферической крови ниже ($p < 0,005$), а IL-1 β — выше ($p < 0,02$), чем при своевременном. При своевременном вскрытии амниотических мембран повышена концентрация RA-IL-1 β в околоплодных водах по сравнению с пуповинной ($p < 0,001$) и материнской кровью ($p < 0,001$). Увеличение продолжительности безводного интервала повышает уровень α -IF ($p = 0,05$) и снижает уровень лактоферрина ($p = 0,02$) в пуповинной крови.

Ключевые слова: интерферон- α , интерферон- γ , интерлейкин-1 β , рецепторный антагонист интерлейкина-1 β , лактоферрин, преждевременный разрыв плодных оболочек.

INFLAMMATION MARKERS AT PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

I. A. Korbut, E. I. Baranovskaja, E. V. Voropayev,
L. G. Barry, N. M. Golubyh

Gomel State Medical University

Purpose: reveale role: lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β at premature rupture amniotic membranes.

Material and method: ELISA detected concentration of lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β in peripheral blood, umbilical blood, amniotic fluid. Statistica: Mann-Whitney T & U-test, Spearman rank, calculation median, odds ratio and confidence interval.

Results: at premature rupture amniotic membranes lactoferrin in peripheral blood is lower ($p < 0,005$), and IL-1 β — is higher ($p < 0,02$), than at duly. At duly rupture RA-IL-1 β concentration in amniotic fluid is increased in comparison with umbilical ($p < 0,001$) and mather's blood ($p < 0,001$). The increase in duration waterless interval raises α -IF ($p = 0,05$) level and is reduced lactoferrin ($p = 0,02$) in umbilical blood.

Key words: lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β , premature rupture amniotic membranes.

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (с излитием околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности) происходит в 4–12 % всех родов (Toth et al., 1988; Creasy, 1991). Основной причиной указанной патологии является клиническая или субклиническая внутриматочная инфекция (Riegel, 1982). Под действием самого возбудителя (обычно β -

гемолитических стрептококков группы В, анаэробов, E.coli, коагулазанегативных стафилококков) или медиаторов воспаления в макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах активизируется синтез и высвобождение цитокинов [1, 2]. Эти молекулы действуют по пара- или аутокринному типу и индуцируют синтез простагландинов, участвующих в активации родовой деятельности. По данным Hampl M. (1995), при

внутриматочной инфекции и преждевременном разрыве плодных оболочек в околоплодных водах высоки концентрации γ -интерферона (γ -IF), интерлейкина-1 β (IL-1 β) [3, 4, 5], а также повышается содержание лактоферрина [6,7]. Альфа-интерферон (α -IF) и γ -IF обладают сильным иммуномодулирующим, противовирусным эффектом, стимулируя врожденный иммунный ответ [4, 5]. IL-1 β является основным провоспалительным цитокином, инициирующим и регулирующим воспалительные иммунные процессы, RA-IL-1 β подавляет биологическую активность IL-1 β [2,5]. Лактоферрин — железосвязывающий гликопротеин, участвующий в воспалении, неспецифической защите организма от инфекционных агентов, концентрация которого в норме очень низка и повышается при воспалении [6, 7].

Цель: исследовать роль лактоферрина, интерферона- α (α -IF), интерферона- γ (γ -IF), интерлейкина-1 β (IL-1 β), рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (RA-IL-1 β) при преждевременном разрыве амниотических мембран у пациенток группы повышенного перинатального риска.

Материал и метод

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», родовспомогательных учреждений г. Гомеля.

Обследовано 42 пациентки группы высокого перинатального риска со срочными родами. Оценены факторы риска родов, которые включали в себя материнские, плацентарные и плодовые. Высокому риску родов соответствовала оценка 3 и более баллов [8]. Были выделены 2 группы обследованных: группа А (основная) — 13 женщин со срочными родами и преждевременным разрывом амниотических оболочек, и группа Б (сравнения) — 29 человек со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод либо с произведенной амнио-

томией в I периоде родов. По длительности безводного периода обследованных разделили на группы В — безводный промежуток менее 6 часов ($n = 18$) и Г — безводный период более 6 часов ($n = 22$). В группу Д были отнесены пациентки с продолжительностью безводного интервала до 10 часов ($n = 34$), в группу Е — при безводном интервале более 10 часов ($n = 6$).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке периферической крови беременных, пуповинной крови и околоплодных водах определяли уровень лактоферрина, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β . Применяли диагностические тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск): «Лактоферрин-стрип», «Альфа-интерферон — ИФА-БЕСТ», «Гамма-интерферон — ИФА-БЕСТ», «ИЛ-1бета-ИФА-БЕСТ», «Рецепторный антагонист ИЛ-1бета-ИФА-БЕСТ».

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев: Т-критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса, метода ранговой корреляции Спирмена, вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля, вычисляли отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CI).

Результаты

Первобеременные женщины составили $46,2 \pm 14,4$ % в основной группе и $55,2 \pm 9,4$ % в группе сравнения. В группе А многоводие было диагностировано у 3 ($23,1 \pm 12,2$ %), в группе Б — у 13 ($44,8 \pm 9,4$ %) человек. У $46,2 \pm 14,4$ % пациенток основной группы и у $34,5 \pm 9,0$ % обследованных группы сравнения в анамнезе один и более медицинский аборт. Вагинит накануне родов был диагностирован с одинаковой частотой в обеих группах — у $46,2 \pm 14,4$ % и у $44,8 \pm 9,4$ % женщин, соответственно.

Исследование уровня лактоферрина в сыворотке периферической крови матери, пуповинной крови и околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска показало, что имеются статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Уровень лактоферрина (нг/мл) в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска, Me (25 %; 75 %)

Уровень лактоферрина	Группа А	Группа Б
Сыворотка материнской крови	274,3*# (128,7;462,0) $n = 13$	363,5** (200,0;681,0) $n = 29$
Сыворотка пуповинной крови	281,6# (58,8;675,3) $n = 7$	389,8** (179,7;751,0) $n = 14$
Околоплодные воды	2796,3 (2177,3;3320,5) $n = 4$	2182,5 (1738,3;3296,5) $n = 11$

* Статистически значимые различия с группой Б ($p < 0,005$); ** статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p < 0,001$); # статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p < 0,02$).

При преждевременном вскрытии амниотических мембран концентрация лактоферрина в сыворотке периферической крови ниже ($z_t = 2,8$; $\hat{\alpha} = 2,8$, $p < 0,005$), чем в группе Б. Медиана концентрации лактоферрина в амниотической жидкости в группе А выше, чем в сыворотке пуповинной крови ($z_t = 2,55$; $p < 0,02$) и в материнской крови ($z_t = 2,4$; $p < 0,02$). У пациенток группы Б уровень лактоферрина в околоплодных водах в 5,6 раза превышает его концентрацию в пуповинной крови и в 6,0 раза выше, чем в материнской крови ($z_t = 4,2$ и $z_t = 4,6$, соответственно; $p < 0,001$). В обеих группах наименьшее содержание указанного белка определено в периферической крови, наибольшее — в околоплодных водах. Минимальный уровень лактоферрина выявлен в сыворотке крови женщин при преждевременном разрыве плодных оболочек, а максимальный — в околоплодных водах этой же группы женщин.

Концентрации α -IF и γ -IF в сыворотке периферической крови, пуповинной крови и

околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска представлены в таблице 2.

Медиана концентрации α -IF во всех исследованных биологических жидкостях равнялась нулю. При сравнении по 75 процентилю, уровень α -IF в периферической крови женщин с преждевременным излитием вод в 1,75 раза ниже, чем в группе сравнения.

У пациенток обеих групп наименьший уровень γ -IF был в пуповинной крови, наибольший — в амниотической жидкости. Медиана концентрации γ -IF в околоплодных водах обследованных в 5,3 раза превышает его уровень в пуповинной крови. В обеих группах уровень γ -IF в материнской крови ниже ($p < 0,05$), чем в амниотической жидкости.

Содержание IL-1 β и RA-IL-1 β в сыворотке периферической крови, пуповинной крови и околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска показано в таблице 3.

Таблица 2 — Концентрация α -IF и γ -IF в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска, пг/мл, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Группа А	Группа Б
α -IF в сыворотке материнской крови	0 (0;2,4) n = 13	0 (0;4,2) n = 29
α -IF в сыворотке пуповинной крови	0 (0;0) n = 5	0 (0;0,3) n = 13
α -IF в околоплодных водах	0 (0;0) n = 2	0 (0;0) n = 9
γ -IF в сыворотке материнской крови	6,1* (4,4;7,6) n = 13	5,5** (3,7;6,7) n = 29
γ -IF в сыворотке пуповинной крови	3,6 (3,5;3,7) n = 5	4,4 (3,0;6,2) n = 13
γ -IF в околоплодных водах	18,9 (7,1;30,6) n = 2	23,5 (10,2;26,5) n = 9

* Статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p = 0,02$); ** статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p = 0,000$).

Таблица 3 — Содержание IL-1 β и RA-IL-1 β в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска, пг/мл, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Группа А	Группа Б
IL-1 β в сыворотке материнской крови	1,1*# (0;6,6) n = 13	0,1** (0;1,0) n = 27
IL-1 β в сыворотке пуповинной крови	0 (0;0,1) n = 5	0,1 (0;3,5) n = 12
IL-1 β в околоплодных водах	87,9 (15,1;160,6) n = 2	42,9 (13,7;106,6) n = 9
RA-IL-1 β в сыворотке материнской крови	490,3 (422,3;2600,0) n = 13	762,9*** (405,9;1017,0) n = 27
RA-IL-1 β в сыворотке пуповинной крови	468,1 (302,6;837,7) n = 5	1238,0 (468,8;2508,5) n = 12
RA-IL-1 β в околоплодных водах	1207,5 (1039,0;1376,0) n = 2	2322,0 (1065,0;3750,0) n = 9

* Статистически значимые различия с группой Б ($p < 0,02$); ** статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p = 0,000$); *** статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p = 0,002$); # статистически значимые различия с концентрацией в околоплодных водах ($p = 0,004$).

При преждевременном излитии околоплодных вод уровень IL-1 β в сыворотке материнской крови выше ($z_t = 2,5$; $\acute{\alpha} = 2,3$, $p < 0,02$), чем в группе сравнения.

В амниотической жидкости у пациенток с преждевременным разрывом амниотических оболочек уровень IL-1 β в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе. Концентрация IL-1 β в пуповинной крови в обеих группах одинакова. Минимальная концентрация IL-1 β детектирована в пуповинной крови, максимальная — в околоплодных водах при преждевременном вскрытии амниотических мембран.

Медиана концентрации RA-IL-1 β в 1,6 раза выше в материнской крови, в 2,7 раза выше в пуповинной крови и в 1,9 раза выше в амниотической жидкости при своевременном излитии околоплодных вод. В околоплодных водах у пациенток группы А уровень RA-IL-1 β в 2,6 раза выше, чем в пуповинной крови и в 2,5 раза выше, чем в периферической крови. При

своевременном разрыве плодных оболочек медиана концентрации RA-IL-1 β в них выше, чем в пуповинной ($p < 0,001$) и выше, чем в материнской крови ($p < 0,001$). В группе А минимальный уровень указанного цитокина определен в пуповинной крови, максимальный — в околоплодных водах, в группе Б наименьшее значение детектировано в периферической крови, максимальное — в амниотической жидкости.

С увеличением длительности безводного интервала более 6 часов увеличивается частота воспалительных изменений последа (OR = 1,1, 95 % CI от 0,3 до 3,8).

В таблице 4 показан уровень $\acute{\alpha}$ -IF в биологических жидкостях обследованных в зависимости от времени безводного интервала.

Проанализировано содержание лактоферрина в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска при разном времени безводного промежутка, данные представлены в таблице 5.

Таблица 4 — Уровень $\acute{\alpha}$ -IF в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска в зависимости от времени безводного периода, пг/мл, Me (25 %; 75 %)

Уровень $\acute{\alpha}$ -IF	Группа В	Группа Г
Сыворотка материнской крови	0,1 (0,0; 3,4) n = 18	0,0 (0,0; 2,4) n = 22
Сыворотка пуповинной крови	0,0 (0,0; 0,3)* n = 9	0,0 (0,0; 0,0) n = 9
Околоплодные воды	0,0 (0,0; 0,0) n = 7	0,0 (0,0; 0,3) n = 4

* Значимое различие с группой Г ($p = 0,05$).

Таблица 5 — Содержание лактоферрина (нг/мл) в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах женщин группы высокого перинатального риска в зависимости от времени безводного интервала, Me (25 %; 75 %)

Уровень лактоферрина	Группа Д	Группа Е
Сыворотка материнской крови	332,3 (205,9; 655,0) n = 34	331,0 (70,1; 681,0) n = 6
Сыворотка пуповинной крови	263,3* (74,5; 526,0) n = 15	562,1 (365,2; 914,0) n = 4
Околоплодные воды	2524,0 (1886,3; 3143,3) n = 12	2917,8 (2182,5; 3653,0) n = 2

* Значимое различие с группой Е ($p = 0,02$).

Обсуждение

По данным Е. Ю. Божина (1992), уровень лактоферрина у рожениц и в пуповинной крови их новорожденных могут быть использованы в качестве объективного критерия наличия или отсутствия воспалительных процессов в организме беременных, а также в системе «мать – плацента – плод».

По результатам нашего исследования, при преждевременном разрыве плодных оболочек концентрация лактоферрина в сыворотке пе-

риферической и пуповинной крови ниже, чем в околоплодных водах, что может свидетельствовать о воспалении в полости амниона, приводящего к преждевременному излитию амниотической жидкости. Также это может быть следствием истощения пула лактоферрина в сыворотке крови и говорит о напряженности неспецифического иммунитета в околоплодных водах. В исследовании Р. Расога (2000) амниотический уровень лактоферрина при срочных родах и преждевременном разрыве

фетальных мембран был 2190,0 нг/мл (при отсутствии инфекции) и 3449,3 нг/мл (при инфекции в полости амниона).

Интерфероногенез во время беременности подвергается сложной перестройке, активируясь в первом триместре и снижаясь к окончанию беременности (В. И. Краснопольский и др., 2000). Уровень α -IF в сыворотке материнской крови пациенток с многоводием выше, чем женщин с нормальным объемом околоплодных вод (и значимо выше при воспалении последа), что отражает патологический характер системы интерферона при вирусно-бактериальных инфекциях. В исследованиях K. S. Oláh et al. (1996) установлено, что концентрация γ -IF при доношенной беременности в околоплодных водах выше, чем в сыворотке крови, что является следствием антиинфекционных свойств амниотической жидкости и является необходимым компонентом обеспечения иммунологической безопасности плода. Концентрация α -IF в сыворотке материнской и пуповинной крови, околоплодных водах пациенток групп А и Б равнялась нулю, что свидетельствует о незначимости свободной фракции данного цитокина в генезе преждевременного излития околоплодных вод.

Уровень γ -IF статистически значимо не отличается в материнской крови женщин групп со своевременным и преждевременным излитием околоплодных вод, что дает основание говорить об отсутствии специфического иммунного ответа. В пуповинной крови его концентрация ниже в группе А, а в амниотической жидкости уровень данного цитокина выше в группе сравнения. Это может быть следствием недостаточности системы неспецифической защиты плода при преждевременном расплавлении амниотических мембран. При своевременном разрыве плодных оболочек протективные свойства амниотической жидкости сохранены.

Клетки амниона, хориона и децидуальной оболочки способны к синтезу RA-IL-1 β , особенно под воздействием липополисахаридов мембран микроорганизмов и IL-1 β (Fidel Jr, 1994). У пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод высока концентрация IL-1 β в периферической крови и максимальна — в амниотической жидкости, по сравнению с группой Б. Это согласуется с данными M. Hampl (1995) об активации синтеза этого провоспалительного цитокина в условиях поступления бактериальных продуктов и может приводить к активации синтеза простагландинов амнионом.

Уровень RA-IL-1 β во всех исследованных биологических жидкостях значительно ниже у пациенток группы А, по сравнению с группой Б, что говорит о недостаточности его протективной функции при преждевременном разрыве плодных

оболочек. Снижение концентрации RA-IL-1 β выражено при субклинической инфекции в полости амниона (Володин Н.Н., 2004).

Факторами риска преждевременного излития околоплодных вод служат снижение концентрации в материнской крови RA-IL-1 β и повышение IL-1 β , приводящие к повышению синтеза белков с провоспалительным действием, повышению концентрации в амниотической жидкости лактоферрина и IL-1 β . Одновременно снижается уровень противовоспалительных протективных молекул γ -IF и RA-IL-1 β в околоплодных водах.

В периферической крови у пациенток группы со своевременным излитием околоплодных вод выявлена обратная корреляционная связь концентрации лактоферрина с уровнем α -IF и γ -IF ($R = -0,37$, $p = 0,05$ и $R = -0,37$, $p = 0,05$, соответственно). В околоплодных водах у женщин группы Б обнаружена прямая сильная корреляция содержания лактоферрина с уровнем α -IF в пуповинной крови ($R = 0,80$, $p = 0,03$), и обратная сильная — с концентрацией α -IF в амниотической жидкости ($R = -0,76$, $p = 0,03$) и RA-IL-1 β в материнской крови ($R = -0,61$, $p = 0,05$). При преждевременном излитии околоплодных вод между уровнем лактоферрина в пуповинной крови и концентрацией RA-IL-1 β в крови матери существует прямая сильная корреляционная связь ($R = 0,79$, $p = 0,04$), а с уровнем IL-1 β в пуповинной крови — обратная ($R = -0,89$, $p = 0,04$).

Существующие при своевременном разрыве амниотических мембран корреляционные связи между уровнем лактоферрина в материнской крови и концентрацией в ней α -IF, γ -IF и RA-IL-1 β , уровнем α -IF в пуповинной крови и концентрацией α -IF в амниотической жидкости, при преждевременном разрыве плодного пузыря нарушаются. При этом концентрация лактоферрина пуповинной крови коррелирует с RA-IL-1 β в крови матери, а также с IL-1 β в пуповинной крови. Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе цитокинового профиля в организме на фоне недостаточности функции иммунной системы.

Система интерферона в сыворотке материнской и пуповинной крови не является полноценным механизмом защиты от инфекции в антенатальном периоде, т. к. интерфероногенез в поздних сроках беременности снижен, а γ -IF при доношенной беременности выявляется в околоплодных водах как молекулярная основа Т-хелперного материнского иммунного ответа при беременности (Lin H, 1993). В нашем исследовании показано, что при длительности безводного промежутка более 6 часов повышается уровень α -IF пуповинной крови. Это является механизмом неспецифической защиты

плода, направленной на активацию врожденного иммунного ответа.

По нашим данным, концентрация лактоферрина в пуповинной крови достоверно снижалась при возрастании продолжительности интервала после вскрытия фетальных мембран более 10 часов, что может быть следствием повышенного расхода пула данного белка на обеспечение антиинфекционной защиты плода.

При длительности безводного промежутка менее 6 часов выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между сывороточными концентрациями лактоферрина и γ -IF ($R = -0,6$, $p = 0,02$). При анализе амниотического уровня лактоферрина установлена прямая сильная корреляционная связь с пуповинными концентрациями α -IF ($R = 0,9$, $p = 0,04$) и IL-1 β ($R = 1,0$, $p = 0,005$). С увеличением времени безводного промежутка более 6 часов выявлена прямая сильная корреляционная связь между содержанием γ -IF в пуповинной крови и уровнем γ -IF ($R = 0,7$, $p = 0,03$) и α -IF ($R = 0,7$, $p = 0,04$) материнской крови. Концентрация RA-IL-1 β в пуповинной крови связана обратной сильной корреляционной связью с уровнем лактоферрина материнской крови ($R = -0,7$, $p = 0,04$) и прямой — с сывороточным содержанием RA-IL-1 β ($R = 0,7$, $p = 0,04$).

Определение уровня цитокинов и лактоферрина в биологических жидкостях может служить для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод и определения тяжести внутриматочной инфекции.

В результате анализа концентрации лактоферрина, α -интерферона, γ -интерферона, интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β в биологических жидкостях, сделаны следующие **выводы**:

1. При преждевременном разрыве плодных оболочек концентрация лактоферрина в сыровотке периферической крови ниже ($z_t = 2,8$; $\alpha = 2,8$, $p < 0,005$), а IL-1 β — выше ($z_t = 2,5$; $\alpha = 2,3$, $p < 0,02$), чем при своевременном вскрытии амниотических мембран; в амниотической жидкости уровень IL-1 β в 2,1 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения.

2. Своевременный разрыв амниотических мембран сопровождается повышением уровня RA-IL-1 β в околоплодных водах по сравнению

с пуповинной ($p < 0,001$) и материнской кровью ($p < 0,001$).

3. Существующие при своевременном излитии околоплодных вод корреляционные связи между уровнем лактоферрина в материнской крови и концентрацией в ней α -IF, γ -IF и RA-IL-1 β , уровнем α -IF в пуповинной крови и концентрацией α -IF в амниотической жидкости, при преждевременном разрыве плодного пузыря нарушаются. При этом, лактоферрин пуповинной крови коррелирует с RA-IL-1 β в крови матери, а также с IL-1 β в пуповинной крови.

4. Факторами риска преждевременного излития околоплодных вод служат снижение концентрации в материнской крови RA-IL-1 β и повышение IL-1 β , приводящие к повышению синтеза белков с провоспалительным действием, повышению концентрации в амниотической жидкости лактоферрина и IL-1 β . Одновременно снижается уровень противовоспалительных протективных молекул γ -IF и RA-IL-1 β в околоплодных водах.

5. Увеличение продолжительности безводного интервала сопровождается повышением уровня α -IF ($p = 0,05$) и снижением концентрации лактоферрина ($p = 0,02$) в пуповинной крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макаров, О. В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, А. Н. Таранец // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 1. — С. 10–12.
2. Shobokshi, A. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection / A. Shobokshi, M. Shaarawy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2002. — Vol. 79, № 3. — P. 209–215.
3. Yan, W.-H. Immunological aspects of human amniotic fluid cells: Implication for normal pregnancy / W.-H. Yan // *Cell Biology International*. — 2008. — Vol. 32, № 1. — P. 93–99.
4. Curry, A. Maternal plasma cytokines in early- and mid-gestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors / A. Curry // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2008. — Vol. 77, № 2. — P. 152–160.
5. Inflammatory processes in preterm and term parturition / I. Christiaens [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2008. — Vol. 79, № 9. — P. 50–57.
6. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes / P. Pacora [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — Vol. 183, № 4. — P. 904–910.
7. Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model / A. Hasegawa [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — Vol. 192, № 4. — P. 1038–1043.
8. Чернуха, Е. А. Родовой блок: рук-во для врачей / Е. А. Чернуха. — 3-е изд. — М.: «Триада X», 2003. — С. 65–76.

Поступила 20.12.2008

УДК 618.232

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

О. А. Будюхина

Гомельский государственный медицинский университет

В статье предоставлен обзор современных представлений о синдроме задержки развития плода. Приведена сравнительная оценка классификаций и унификация терминологического обозначения патологии, свя-

занной с замедленным развитием и недостаточностью питания плода, изменением массо-ростовых показателей новорожденного. Представлены патогенетические аспекты плацентарной недостаточности и СЗРП.

Ключевые слова: беременность, синдром задержки развития плода, плацентарная недостаточность.

**FETAL GROWTH RETARDATION —
CONTEMPORARY VISION OF THE PROBLEM
(reference review)**

O. A. Budjuchina

Gomel State Medical University

In article the review of modern representations about an intrauterine growth retardation syndrome. The comparative estimation of classifications and unification of a terminological designation of the pathology connected to slowed down development and insufficiency of a fetus, by change weight and growth parameters infants is resulted. Aspects of pathogenesis of placental insufficiency and intrauterine growth retardation are submitted.

Key words: pregnancy, intrauterine growth retardation, placental insufficiency.

Ведущее место среди причин перинатальной и младенческой смертности занимает фетоплацентарная недостаточность (60 %). Плацентарная недостаточность (ПН), являясь частым осложнением беременности (от 4 до 22 %), сопровождается гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития плода, антенатальной гибелью плода. Задержка развития плода — совокупность нарушений морфологического и функционального состояний плода вследствие изменений обменных процессов в фетоплацентарной системе [1, 2]. Синдром задержки развития плода (СЗРП) как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия всегда сопровождается изменениями в плаценте и является свидетельством плацентарной недостаточности. Частота СЗРП варьирует от 3 до 17 %, перинатальные потери составляют 15 % среди доношенных и 104,4 % среди недоношенных новорожденных [2, 3]. Частота СЗРП при доношенной беременности составляет 9,3 % всех родов, причем 7,6 % приходится на врожденную гипотрофию (недостаточность питания плода по МКБ-10), 1,7 % — на маловесность детей к сроку гестации [1]. Роды у пациенток при СЗРП сопровождаются риском возникновения различных осложнений: мекониальной аспирации, нарушений мозгового кровообращения, гнойно-септических осложнений, а при недоношенности — еще и СДР-синдромом, бронхо-легочной дисплазией, сепсисом. Степень нарушений функций ЦНС, перинатальные исходы определяются гипоксией плода, степенью тяжести СЗРП, методом родоразрешения. У таких детей даже при нормальном периоде адаптации встречаются отклонения физического, психического и полового развития. СЗРП формирует не только перинатальную заболеваемость и смертность, но и оказывает влияние на становление и развитие всех функций организма, являясь фактором риска повышенной болезненности

на протяжении всей жизни [4, 5, 6]. Есть доказательства отсроченного риска развития сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с малой массой при рождении.

СЗРП — вторая после недоношенности причина рождения детей с низкой массой тела. Согласно рекомендациям ВОЗ, с 1961 года дети с весом при рождении менее 2500 граммов обозначаются как «малый вес при рождении». Однако вес не может быть критерием, необходимо сопоставление массы тела новорожденного с гестационным возрастом. Такие дети могут быть недоношенными, рожденными в срок и переношенными [1, 5, 7, 8]. Согласно данным Г. М. Дементьевой (1984), задержка внутриутробного развития встречается в 3 раза чаще у недоношенных новорожденных. Понятие о СЗРП связано с представлением о соответствии массы конкретного плода среднестатистической массе для данного срока беременности с учетом антропометрических особенностей популяции. Постнатальным критерием СЗРП является снижение массы тела ниже 10-перцентилей для соответствующего гестационного возраста и (или) отставание морфологического индекса зрелости на 2 и более недель от истинного гестационного возраста [1, 5]. Маловесные плоды и плоды с задержкой развития — это не одно и то же. Группа детей с малой массой плода к сроку гестации представляет собой разнородную популяцию, включающую плоды конституционально маленького размера, а также плоды с задержкой развития. Пренатальная гипотрофия есть у 2 из 3 новорожденных с СЗРП. До 70 % детей, масса которых менее 10 перцентилей, соответствуют клиническим критериям нормы. Их небольшие размеры объясняются особенностями конституции [1]. Однако сведения о влиянии антропометрических данных беременной на развитие ПН противоречивы. При низком массо-

ростовом индексе у беременных ПН не наблюдалась (Г. И. Герасимович, 1993). Частота СЗРП выше в 2 раза при росте беременных до 150 см, и в 3 раза при массе беременных до 60 кг [2]. Конституциональные особенности не играют роли в развитии внутриутробной гипотрофии плода, если отсутствуют какие-либо дополнительные осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания [2].

Для дифференциальной диагностики новорожденных с изменением массо-ростовых показателей предложены перцентильные (Б. Н. Ильин, 1975; Н. П. Шабалов, 1995) и сигмальные таблицы (Г. М. Дементьева, Е. В. Короткая, 1981), а также массо-ростовой индекс (отношение массы новорожденного к его росту, в норме он равен 60–70). Комплексный подход к дифференциальной диагностике данных состояний в соответствии с гестационным возрастом и зрелостью новорожденного дает оригинальная методика диагностического поиска В. А. Шостака (2001) [1, 8]. Появились работы, основанные на построении перцентильных кривых для определенной популяции, а также с учетом индивидуальных особенностей (пол плода, паритет родов и др.).

Состояния плода, характеризующиеся изменением массо-ростовых параметров по сравнению с нормативными, в литературе называются «задержкой внутриутробного роста и развития плода (ЗВУР)», «синдромом задержки развития плода (СЗРП)», «внутриутробной гипотрофией», «плодом с низкой массой тела», «ретардацией», «гипотрофией плода». В англоязычной литературе используются термины «intrauterine growth retardation», «small for gestational age».

В акушерстве используется термин «задержка развития плода» для обозначения отставания плода в развитии во время беременности. Диагноз правомерен при отставании высоты стояния дна матки более чем на 3–4 см или показателей фетометрии на 2 и более недель от нормативного для данного гестационного возраста. Ультразвуковая фетометрия — «золотой стандарт» диагностики СЗРП. Отставание показателей фетометрии на 2 недели классифицируется как СЗРП I степени, на 2–4 недели — II степени, более 4 недель — СЗРП III степени [1, 2].

Фенотипические проявления СЗРП зависят от этиологии, длительности, выраженности патологического процесса. Нормальное развитие эмбриона и плода условно подразделяют на три фазы. Первые 16 недель беременности процессы, происходящие в клетках плода, в основном связаны с гиперплазией. От 16 до 32 недель к гиперплазии присоединяется клеточная гипертрофия. Гипертрофические процессы доминируют над гиперпластическими последние 8 недель беременности [1]. При раннем развитии

фетоплацентарной недостаточности уменьшается количество клеток. Это клинически проявляется симметричным отставанием роста фетометрических параметров. Позднее развитие ПН типично для асимметричной формы и характеризуется уменьшением размеров клеток. Это приводит к изменению размеров органов, которые преимущественно растут в поздние сроки беременности.

На основании этого выделяют два типа СЗРП, в основе которых лежат разные патогенетические механизмы [1, 2].

Симметричная — пропорциональное уменьшение размеров плода, встречается в 10–30 % случаев. Эта форма развивается в ранние сроки беременности (II триместр). Как правило, она связана с наследственными заболеваниями и хромосомными аберрациями (трисомия по 18-й паре хромосом, синдромы Дауна и Тернера), персистирующими инфекционными заболеваниями матери (краснуха, токсоплазмоз, герпес, сифилис, ЦМВИ), аномалиями развития плода (микроцефалия, единственная артерия пуповины, синдром Поттера, врожденные пороки сердца и т.д.) а также с курением, алкоголизмом, недостаточным питанием матери. Диагностика симметричной формы возможна только при знании точного срока беременности или при динамической эхографии.

Асимметричная — отставание массы тела при нормальной длине плода. Составляет 70–90 % СЗРП. Ведущим патогенетическим фактором является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровотока с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений. Развивается асимметричная форма СЗРП в более поздние сроки (III триместр) и обусловлена заболеваниями матери и осложнениями беременности. Различные органы вовлекаются в патологический процесс в разной степени, в результате чего развивается асимметрия тела: отставание в развитии живота и груди при нормальных размерах головки плода, так как гемодинамические адаптационные реакции в организме плода в первую очередь предупреждают замедление роста головного мозга. Уменьшение размеров живота связано с уменьшением размеров печени, которые зависят от накопления гликогена.

Нарушения маточно-плацентарной перфузии могут привести к развитию смешанной и симметричной форм СЗРП, когда нарушения кровотока развиваются во втором триместре беременности.

С учетом зависимости массы тела от срока гестации выделяют 4 группы развития новорожденных:

1. Новорожденные с крупной массой тела. Масса тела при рождении выше средней должностяющей к сроку гестации на 2σ и более или выше 90 % центиля (P_{90}).

2. Новорожденные с нормальным физическим развитием. Масса тела при рождении, окружности головы и груди — $M \pm 2s$ или P_{10} - P_{90} .

3. Новорожденные с врожденной (внутриутробной) гипотрофией. Показатели массы тела P_{25} - P_{75} являются средними для данной длины тела ребенка. P_{25} - P_{10} — начальная или легкая гипотрофия, P_{10} - P_3 — отчетливые признаки гипотрофии и ниже P_3 — значительная гипотрофия.

4. Маловесные к гестационному возрасту новорожденные или новорожденные с задержкой внутриутробного развития. Масса тела ниже должествующей к данному сроку гестации на 2σ и более или ниже 10 % центиля (P_{10}) [7].

Согласно классическому определению педиатров, снижение массы маловесных новорожденных (ЗВУР в традиционном понимании) имеет три клинические формы [5, 8].

1. Гипотрофическая (по дисгармоническому типу), или асимметричная форма. Характеризуется отставанием увеличения массы тела при нормальной длине и окружности головы. По данным Г. М. Дементьевой (1984), наблюдается у двух детей из трех с ЗВУР. Развивается во второй половине беременности, чаще всего в III триместре. По степени дефицита массы тела по отношению к длине подразделяется на легкую — дефицит 1–1,5 σ , среднюю — 2–3 σ , тяжелую — более 3 σ .

2. Гипопластическая (по гармоническому типу), или симметричная форма. Характеризуется равномерным отставанием массы, роста, размеров головы, груди, живота. Развивается при патогенном воздействии на плод уже в I–II триместре. Степень тяжести определяется дефицитом длины тела и окружности головы к сроку гестации: легкая — 1,5–2 σ , средняя — 2–3 σ , тяжелая — более 3 σ .

3. Диспластическая. Ее выделяют в отдельную форму не все исследователи, однако существование этой формы вполне оправдано, так как у 10 % детей с СЗРП выявляются врожденные пороки развития. Степень тяжести диспластического варианта определяется также наличием, характером пороков развития, количеством и тяжестью стигм дизэмбриогенеза.

По росто-весовому коэффициенту (РВК) определяют степень гипотрофии: РВК > 55 — I степень, РВК = 50–54 — II степень, РВК < 49 — III степень гипотрофии [1].

В соответствии с номенклатурой Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) различают следующие расстройства, связанные с замедленным ростом и недостаточностью питания (P05-P08):

• P05.0 Маловесный для гестационного возраста плод.

• P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста.

• P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о маловесности или малом размере для гестационного возраста.

На основании классификации, приведенной педиатрами В. В. Гаврюшковым, К. А. Сотниковой (1985), номенклатуры МКБ-10 новорожденные в зависимости от массы и гестационного срока классифицируются:

1. Новорожденные с крупной массой тела. Масса тела при рождении выше 90 % центиля средней должествующей к сроку гестации (больше P_{90}).

2. Новорожденные с нормальным физическим развитием. Масса тела при рождении, окружности головы и груди — $M \pm 2\sigma$ или P_{25} - P_{90} .

3. Новорожденные с врожденной (внутриутробной) гипотрофией. Масса тела в пределах P_{25} - P_{10} .

4. Маловесные к гестационному возрасту новорожденные. Масса при рождении ниже необходимой к данному сроку гестации на 2σ и более или ниже 10-го перцентиля.

5. Конституционально маленькие новорожденные (малые размеры плода).

Таким образом, для унификации терминологического обозначения патологии, связанной с замедленным ростом и недостаточностью питания плода, и соответствия МКБ-10, является целесообразным следующее обозначение: *асимметричная форма СЗРП* маловесных для данного гестационного возраста (P05.0), *симметричная форма СЗРП* с малым размером для данного гестационного возраста (P05.1), гипотрофия плодов с недостаточностью питания (P05.2).

М. В. Федорова с соавт. (1986) все причины СЗРП делит на 2 группы: 1) местная и общая патология у матери и нарушения в системе «мать-плацента»; 2) поражения плода и фетоплацентарной системы. При группировке этиологических факторов данного синдрома по топографическому признаку выделяют следующие группы факторов риска: *преплацентарные* или материнские (экстрагенитальные заболевания, гестозы, хроническая интоксикация, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и др.), *плацентарные* (тромбозы, инфаркты плаценты, единственная артерия пуповины, плацентит, аномалии прикрепления) и *постплацентарные* или плодовые (многоплодие, наследственные факторы, врожденные пороки развития, генерализованные внутриутробные инфекции) [2, 5].

Основными факторами, влияющими на развитие и рост плода, являются соматотропный гормон, инсулин, соматомедин С и другие гормональные субстанции. Однако в большей степени развитие СЗРП связано с хронической плацентарной недостаточностью. А. А. Милованов (1995) в зависимости от того, в каких структурных единицах плаценты первично возникают па-

тологические изменения, выделил 6 основных механизмов патогенеза хронической ПН: 1) недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа; 2) реологические нарушения; 3) патологическая незрелость ворсин; 4) нарушения перфузии ворсин; 5) патология плацентарного барьера; 6) эндокринная дисфункция. Данная классификация более подробно детализирует известную ранее классификацию Г. М. Савельевой с соавт. (1991), которая выделяет гемодинамическую, плацентарно-мембранную и клеточно-паренхиматозную. Так клеточно-паренхиматозная форма близка эндокринной дисфункции, мембранозная имеет в своей основе патологию плацентарного барьера, а гемодинамическая форма соответствует реологическим нарушениям в межворсинчатом пространстве.

Немаловажную роль в патогенезе СЗРП отводят **дисфункции эндотелия** маточных сосудов и сосудов материнского организма в целом. Плацентарная гипоперфузия при СЗРП имеет двойной генез — недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в устья спиральных артерий (14–17 неделя беременности) и неполноценная морфофункциональная перестройка спиральных артерий. Часть спиральных артерий при СЗРП сохраняет свой мышечный слой и способность к спазму в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы (нервные сигналы, вазоконстрикторы эндотелиального происхождения), что ведет к плацентарной ишемии в результате плацентарной гипоперфузии с нарушением темпов роста плода [9].

Фетоплацентарная циркуляция происходит преимущественно под контролем вазоактивных соединений, синтезируемых локально эндотелиальными клетками и регулирующих гемодинамические показатели фетоплацентарного кровотока. Основным маркером дисфункции эндотелия служит снижение продукции простациклина, относительное увеличение тромбоксана. Так, в первом и втором триместрах беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, коэффициент простациклин/тромбоксан снижен в 2,5–3 раза, к концу беременности он компенсаторно повышается, что создает условия для доношивания беременности [10].

Во втором триместре беременности при СЗРП выявлено снижение уровней оксида азота (NO) и E-селектина — важнейших вазодилататоров в плацентарной системе и повышение эндотелина-1 — вазоконстриктора эндотелиального происхождения, что приводит к нарушению фетоплацентарного кровотока в результате констрикторной составляющей в нарушенном балансе вазотоников [9, 11, 12]. Стимулятором повышенной экспрессии во время беременности является низкое напряжение кислорода в межворсинчатом пространстве.

Гомоцистеин — также маркер дисфункции эндотелия. При беременности снижается концентрация гомоцистеина в крови. У беременных с плацентарной недостаточностью, СЗРП, антенатальной гибелью плода гипергомоцистеинемия определяется в 22 % случаев [13]. Повышение уровня гомоцистеина коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, активацией тромбоксана-A₂, снижением выработки эндогенного гепарина. Биохимическим маркером изменений сосудов при ПН и гестозах, ранним маркером для скрининга СЗРП можно считать фибронектин плазмы крови [13, 14].

Плацента способна продуцировать большое количество **цитокинов** — ангиогенных медиаторов межклеточного взаимодействия. Адекватная цитокиновая продукция в плаценте играет роль в становлении этого органа, а ее нарушение приводит к морфофункциональным и метаболическим изменениям, лежащим в основе формирования синдрома плацентарной недостаточности [15]. Одной из первых реакций тканей на действие гипоксии является выработка эритропоэтина — цитокина, увеличивающего эритропоэз [16, 17]. С участком гена, инициирующим транскрипцию эритропоэтина в ответ на гипоксию, практически идентичную последовательность кодонов в цепи ДНК имеют участки генов некоторых цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α), экспрессия генов которых также регулируется парциальным давлением кислорода [18, 19]. При СЗРП выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-12, ФНО- α и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [20]. Активация гуморального иммунного ответа при СЗРП отражает развитие хронических воспалительных и аутоиммунных реакций. Изменение баланса цитокинов может вызвать дисфункцию эндотелия, так как ИЛ (особенно ИЛ-16 и ИЛ-1 β) способны вызвать структурные и функциональные изменения в эндотелиальных клетках [15, 21, 22]. Продукция провоспалительных цитокинов запускает выброс эндотелиоцитами простациклина, тромбомодулина, протеина С, приводя тем самым к нарушению коагуляционного гомеостаза в маточно-плацентарном барьере, нарушению иммунных, гормональных и метаболических взаимоотношений матери и плода.

С появлением учения о **факторах роста (GF)** возникло новое направление в изучении плацентарной недостаточности. GF — клеточные полипептиды, способные стимулировать или тормозить рост тканей. Система GF включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество GF, действующих на клетки-мишени. Основными фак-

торами роста в системе «мать-плацента-плод» являются фактор роста плаценты (PIGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). EGF и IGF стимулируют пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты. VEGF повышает митотическую активность в клетках эндотелия, стимулирует ангиогенез, отражает нормальный маточно-плацентарный кровоток, оксигенацию плода и коррелирует с развитием плода [22, 23]. Особое значение в литературе уделяется факторам роста плаценты (PIGF), он относится к сосудисто-эндотелиальным факторам роста [24, 25]. Из плаценты здоровых женщин выделено 4 изоформы PIGF. Количество PIGF возрастает в процессе нормальной беременности, а его высокий уровень определяется в плаценте, особенно в ворсинах трофобласта и эндотелиоцитах вен пуповины. Доказаны ангиоген-стимулирующий, пролиферативный, миграционно-стимулирующий эффекты PIGF. Доказано снижение PIGF при ПН [26, 27]. Определение GF является самым современным методом оценки состояния плаценты, позволяющим прогнозировать развитие плацентарной недостаточности на ранних сроках беременности. У пациенток с СЗРП на фоне значительной экспрессии важнейших регуляторов ангиогенеза VEGF, EGF, TGF- β в сыворотке крови наблюдалось снижение экспрессии IGF и повышение продукции ФНО в ранние сроки беременности [28]. Строго коррелируя с весом плода, IGF-1 и FGF-2 в сыворотке крови беременных могут быть индикаторами СЗРП [29].

ПН является мультифакториальной патологией. Изучение генетических маркеров плацентарной недостаточности находится на этапе первоначального развития. Вклад в патогенез ПН показан для генов фолатного цикла MHTFR и MTTR; генов II фазы детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 [13, 30].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что СЗРП является многофакторным осложнением беременности, развивается в результате нескольких патогенетических вариантов и начинает формироваться задолго до появления клинических признаков страдания плода. Лечебные мероприятия при СЗРП являются не столь эффективными, хотя существуют десятки работ, посвященных различным аспектам терапии. Неэффективность мероприятий обусловлена их несвоевременностью, так как проблема ПН и СЗРП берет свое начало в патологии перестройки сосудистой системы матки в I триместре беременности, формировании плацентарного ложа и плаценты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. — Мн.: Беларусь, 2007. — 157 с.
2. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева [и др.]; под общ. ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
3. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
4. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: монография / под ред. проф. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.
5. Шабалов, Н. П. Задержка внутриутробного роста и развития. Неонатология: учебник / Н. П. Шабалов. — СПб.: Специальная литература, 1995. — С. 61–81.
6. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato [at. al.] // J Perinat Med. — 2008. — Vol. 36, № 4. — P. 277–281.
7. Гаврюшкова, В. В. Оценка физического развития новорожденных. Неонатология: учебник / В. В. Гаврюшкова, К. А. Сотникова. — СПб.: Специальная литература, 1986. — С. 27–35.
8. Дифференцированный подход к номенклатуре и диагностике задержки развития плода в современном акушерстве и неонатологии / В. А. Шостак [и др.] // Медицинские новости. — 2001. — № 7. — С. 57–60.
9. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода / З. С. Крымшохалова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 59–61.
10. Крукиер, И. И. Плацентарная продукция простаглицлинов и тромбосанов в динамике физиологической и осложненной беременности / И. И. Крукиер // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 9–11.
11. Nitric oxide donors / С. Kahler [at al.] // Eur J Obstet Gynecol. — 2004. — Vol. 115, № 1. — P. 10–14.
12. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / А. Tikvica [at al.] // Coll Antropol. — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 565–570.
13. Плацентарная недостаточность у беременных с хронической венозной недостаточностью: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, диагностики / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 11–15.
14. Wang, Z. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester / Z. Wang, G. Xiong, Y. Zhu // J Tongji Med Univ. — 2001. — Vol. 21, № 3. — P. 253–255.
15. Крукиер, И. И. Динамика цитокинов в разные сроки развития плаценты при физиологической и осложненной беременности / И. И. Крукиер // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. — 2005. — № 1. — С. 18–21.
16. Fetal erythropoietin and endothelin-1: relation to hypoxia and intrauterine growth retardation / E. Ostlund [at. al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2000. — Vol. 79, № 4. — P. 276–282.
17. Teramo, K. A. Increased Fetal Plasma and Amniotic Fluid Erythropoietin Concentrations: Markers of Intrauterine Hypoxia / K. A. Teramo, J. A. Widness // Neonatology. — 2008. — Vol. 95, № 2. — P. 105–116.
18. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных с поздним гестозом в условиях гипоксии / А. Ю. Криворучко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Т. XLIX, Вып. 4. — С. 82–85.
19. Benyo, D. F. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta / D. F. Benyo, T. H. Miles, K. P. Conrad // J Clin. Endocrinol Metab. — 1997. — Vol. 82, № 5. — P. 1582–1588.
20. Авруцкая, В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности / В. В. Авруцкая // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 45–48.
21. Chaouat, G. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the maternal-fetal interface with might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy / G. Chaouat // J Reprod Immunol. — 2002. — Vol. 50, № 1. — P. 241–256.
22. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation / K. A. Wathen [at al.] // J Clin. Endocrinol Metab. — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 180–184.
23. Laskowska, M. Are the maternal and umbilical VEGF-A and SVEGF-R1 altered in pregnancies complicated by preeclampsia with or without intrauterine fetal growth retardation? Preliminary complication / M. Laskowska // Med Wieku Rozwoj. — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 499–506.

24. Барановская, Е. И. Факторы роста и васкуляризации плаценты / Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок // *Здравоохранение*. — 2007. — № 2. — С. 23–26.

25. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В. А. Бурлев [и др.] // *Проблемы репродукции*. — 1999. — № 6. — С. 7–12.

26. Климов, В. А. Роль факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / В. А. Климов // *Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2–5 окт. 2007 / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской*. — М., 2007. — С. 117–118.

27. Тютюнник, В. Л. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и

инфекции / В. Л. Тютюнник, В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева // *Акушерство и гинекология*. — 2003. — № 6. — С. 12–16.

28. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / З. П. Евсеева [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2008. — № 3. — С. 12–15.

29. Hill, D. J. Growth factors and the regulation of fetal growth / D. J. Hill, J. Petric, E. Arany // *Obstet Gynecol*. — 1998. — Vol. 92, № 2. — P. 179–183.

30. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 / О. Н. Беспалова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2006. — Т. LV, Вып. 2. — С. 25–31.

Поступила 03.11.2008

УДК 616.618.16-022.181-092

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У БЕРЕМЕННЫХ (обзор литературы)

В. В. Крупейченко

Гомельский государственный медицинский университет

Данная работа представляет собой обзор современной литературы, посвященной проблемам этиологии и патогенеза вульвовагинального кандидоза у беременных. Патогенез рассмотрен в аспекте особенностей иммуногормонального статуса беременных.

Ключевые слова: вульвовагинит, кандидоз, патогенез, беременность, иммуносупрессия.

ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS IN PREGNANT WOMEN (reference review)

V. V. Krupejchenko

Gomel State Medical University

This article provides the review of the modern literature, denoted to the problems of ethiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Pathogenesis is considered in aspect of the particularities of immune and hormone status in pregnancy.

Key words: vulvovaginitis, candidiasis, pathogenesis, pregnancy, immunosuppression.

Вульвовагинальный кандидоз — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В последние годы частота встречаемости вульвовагинального кандидоза неуклонно растет. В настоящее время вульвовагинальный кандидоз считается «болезнью цивилизации». Число случаев этого заболевания составляет 30–45 % в структуре инфекционного поражения вульвы и влагалища и 75 % в структуре всех форм кандидоза [1–5]. По данным многочисленных публикаций, 75 % женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе один эпизод вульвовагинального кандидоза, 50 % — отмечают повторные эпизоды, а 5 % женщин планеты страдают рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом [2, 3, 4, 6].

В США ежегодно регистрируется около 13 млн. случаев кандидозного вульвовагинита, что составляет 10% женского населения страны [7–

11]. По результатам исследований, к 25 годам более чем половине женщин, посещающих американские колледжи, хотя бы 1 раз ставился диагноз вульвовагинального кандидоза [8–10].

Возбудителями заболевания являются грибы рода *Candida*, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам. Клетки гриба имеют округлую или овальную форму, размеры которых варьируют от 1,5 до 10 мкм. Они обитают как в окружающей среде, так и на поверхности кожных покровов и слизистых оболочках здорового человека [10]. Дрожжевая клетка имеет шестислойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с розетками гликогена с большим количеством рибосом, несколько мелких и центральных вакуолей, ограниченных мембраной, крупное ядро, ядерную мембрану и митохондрии [3, 10]. Клеточная стенка активно участвует в клеточном метаболизме, имеющиеся в ней полисахариды обладают антигенными свойствами. Гри-

бы рода *Candida* имеют тропизм к тканям богатым гликогеном. Наибольшую роль в процессах адгезии и инвазии дрожжевых клеток играют протеины клеточной стенки. Протеиназы позволяют грибам избегать множества секретрируемых противомикробных веществ, а также противостоять конкуренции противомикробной флоры [3, 12]. Основной причиной неэффективности антимикотической терапии является защищенность кандид благодаря плотной микрокапсуле [13]. Истинного мицелия дрожжеподобные грибы не имеют, а образуют псевдомицелий, который формируется за счет удлинения клеток гриба и расположения их в цепи. В местах сочленения псевдомицелия дрожжеподобные грибы обладают способностью отпочковывать бластоспоры, которые располагаются группами и образуют так называемые мутовки или вертициллы [3, 10]. Дрожжеподобные грибы являются факультативными анаэробами. Наиболее благоприятная температура для их роста 21–37 °С, рН 5,8–6,5, но они могут длительно находиться и в очень кислых средах (рН 2,5–3,0), хотя развитие их замедляется [2, 10]. Род *Candida* включает в себя более 170 видов грибов [2]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* широко распространены в природе. Согласно сводным данным бессимптомное кандидоносительство обнаруживается в кишечнике у 20–50 % здоровых людей, на слизистой оболочке полости рта у 20–60 %, во влагалище у 10–25 % небеременных женщин [14, 15]. Наибольшее значение в развитии вульвовагинального кандидоза имеет вид *S.albicans*, который вызывает заболевание в 80–95 % случаев [2, 16]. По данным зарубежных авторов, в 90-х годах этот вид выделялся в 45–70 % случаев заболевания. При сохранении ведущей роли *S. albicans* в этиологии вагинального кандидоза внутри этого вида отмечается тенденция к увеличению числа устойчивых к антимикотикам штаммов (до 10%) [16, 17]. Вторым после *S.albicans* возбудителем, выделяемым при вульвовагинальном кандидозе является *S.glabrata*, частота обнаружения этого вида составляет 15–30 % [2, 16]. По данным разных исследований, третье место в этиологии кандидозной инфекции половых путей занимает обычно *S.tropicalis* (2,8–23 %), но иногда *S.crusei* (4,0–12 %), а также *S. parapsilosis*, менее часто при вульвовагинальном кандидозе выделяют *S.kefyr* и *S.guilliermondii*, очень редко другие виды рода *Candida*. За последние 10 лет распространенность вульвовагинального кандидоза, вызванного не-*albicans* видами, увеличилась почти вдвое [16]. Кандидоз влагалища, вызванный всеми видами дрожжеподобных грибов рода *Candida* кроме *S. albicans* за рубежом склонны относить к так называемому осложненному вагинальному кандидозу [9, 16].

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют 3 формы кандидозной инфекции нижних отделов половых путей [3, 8, 14].

1. Бессимптомное кандидоносительство — состояние, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.

2. Истинный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моно возбу дителя, вызывая клинически выраженную картину вульвовагинального кандидоза. В вагинальном микроценозе в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) присутствуют грибы рода *Candida* наряду с высоким титром (более 10^6 КОЕ/мл) лактобацилл, при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов.

3. Сочетание вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза характеризуется тем, что дрожжеподобные грибы участвуют в микробных ассоциациях как возбу дители заболевания. В этом случае дрожжеподобные грибы в высоком титре обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл.

Выделяют клинические формы генитального кандидоза: кандидоносительство, острый кандидоз и хронический генитальный кандидоз [2, 4, 7, 8, 10]. Острая форма заболевания, характеризуется выраженной клинической картиной. Выделяют острую свежую или спорадическую форму. Острая форма длится не более двух месяцев. В настоящее время большое внимание уделяют хронической форме. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз рассматривают как особый вариант течения хронической формы заболевания, для которого характерно не просто повторное появление симптомов заболевания, но и весьма частое (4 и более эпизодов в течение года). Их возникновение чередуется с неманифестными периодами, в течение которых во влагалище могут обнаруживаться дрожжеподобные грибы рода *Candida* или не обнаруживаться в ближайшие после проведенного курса лечения сроки. Другим, более тяжелым, вариантом течения хронической формы является персистирующий вульвовагинальный кандидоз. При нем симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, обычно стихая после проведенного адекватного лечения [14].

Согласно Европейской классификации кандидозного вульвовагинита, выделяют [2]:

1. Неосложненный:

- у здоровых небеременных женщин;
- у беременных.

2. Осложненный:

- у больных с экстрагенитальной патологией;
- рецидивирующий.

При беременности вульвовагинальный кандидоз встречается в 2–3 раза чаще, чем у небеременных женщин [7]. Кандидозной инфекцией нижних отделов половых путей болеют от 19,9 до 50,8 % беременных [4]. Первый эпизод кандидозной инфекции нижних отделов половых путей у многих женщин отмечается именно во время беременности. Наиболее высокая частота колонизации определяется в последнем триместре и у первородящих [16]. Отмечено, что во время беременности также сохраняется влияние других, предрасполагающих к развитию вульвовагинального кандидоза, факторов. Так, в одном из исследований кандидозная колонизация чаще отмечалась у беременных латиноамериканского и африканского происхождения, а также у ранее пользовавшихся гормональными контрацептивами [16, 18], в другом — у больных с иммунодефицитом на фоне ВИЧ-инфекции [16, 19]. Есть сведения о том, что, несмотря на довольно частое применение антибиотиков во время беременности, не отмечается ассоциированного с ними роста заболеваемости вульвовагинальным кандидозом [16].

Вульвовагинальный кандидоз является важной проблемой акушерской практики. Кандидозная инфекция нижних отделов половых путей ассоциируется с угрозой прерывания беременности, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хориоамнионитом и признаками внутриутробной инфекции, несвоевременным излитием околоплодных вод, хронической гипоксией плода, рождением детей с малой массой тела, возникновением раневой инфекции родовых путей, послеродовым эндометритом [4, 7]. Но в литературе встречается мнение, что инфекции влагалища матери, вызванные дрожжевыми грибами, не ведут к преждевременным родам, как бактериальные инфекции [20]. Мнение ученых созвучно в том, что беременные и родильницы, больные вульвовагинальным кандидозом, являются источником инфекции для новорожденного и плода [3, 4, 7, 20]. Berg и Hausman уже почти 150 лет назад установили, что при родах дрожжевые грибы попадают из влагалища матери в организм новорожденного и вызывают кандидоз. Для здорового доношенного новорожденного *Candida albicans* почти всегда патогенна, при первичной колонизации в течение первой недели жизни более чем в 90 % случаев у ребенка наблюдается кандидоз слизистой оболочки полости рта и аногенитальный кожный кандидоз [20]. Частота инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, обусловленных грибами рода *Candida*, колеблется от 15,1 до 25,8 %.

Эпидемиологический анализ источников инфицирования новорожденных показал, что инфицирование младенцев происходит преимущественно материнскими штаммами *Candida* [14, 21]. Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза являются низкая масса тела при рождении (≤ 1500 г) и гестационный возраст менее 32 недель. По научным данным, в отсутствие лечения кандидоза матери и новорожденного приблизительно 4 % детей с массой тела до 1500 г и около 10 % с массой тела до 1000 г страдают кандидемией из-за интестинальной персорбции дрожжей [20, 22].

Среди ведущих факторов риска возникновения кандидоза выделяют изменение гормонального фона женщины, угнетение иммунной системы организма, изменение нормальной микрофлоры влагалища [13].

Все эти факторы имеют свое место при физиологической беременности. В микробиоценозе влагалища у женщин репродуктивного возраста присутствуют пероксипроизводящие лактобациллы, число которых может достигать 10^9 КОЕ/мл [15, 23], другими микроорганизмами являются эпидермальный стафилококк, молочно-кислые стрептококки, бактерии и анаэробные кокки, количество которых не превышает 10^4 КОЕ/мл [23]. Вырабатываемая лактобактериями H_2O_2 является составной частью системы реактивных производных O_2 , мощной и универсальной системы уничтожения микробов [12]. Лактобациллы, расщепляя гликоген, который продуцируют эпителиальные клетки влагалища с периода полового созревания, производят большое количество молочной кислоты. Это приводит к тому, что во влагалище поддерживается кислая среда и pH ее находится в пределах 3,8–4,4 [8]. Не все лактобактерии способны к образованию H_2O_2 . В одной из работ наблюдали обратное отношение между количеством продуцирующих H_2O_2 лактобацилл и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также то, что кандидная колонизация происходит при преобладании не продуцирующих перекись штаммов. По другим данным, при кандидной вагинальной колонизации сохраняется нормальный «защитный» морфотип лактобацилл. Кроме того, полная элиминация лактобацилл не приводит к росту кандидной колонизации или развитию инфекционного воспалительного процесса влагалища и вульвы. Допускается роль других членов микрофлоры влагалища в противостоянии кандидной колонизации. Бактерии конкурируют с грибами рода *Candida* за питательную среду, рецепторы адгезии, выделяют фунгицидные факторы. Существует мнение, что грамотрицательные бактерии в большей степени являются антагонистами с дрожжеподобных грибов, чем положительные [12].

Одной из основных особенностей вульвовагинального кандидоза во время беременности является частое сочетание микотической инфекции с условно-патогенной микрофлорой, обладающей высокой ферментативной активностью и создающей благоприятные условия для внедрения грибов в ткани. Так, при анализе микрофлоры нижних отделов половых путей у беременных с вульвовагинальным кандидозом выявляется высокая частота дисбиозов: *Gardnerella vaginalis* в высоких титрах у 24 % женщин, аэробы (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*) — у 20 % беременных. Отмечается и уменьшение количества лактобактерий [3]. По данным различных авторов рН влагалищного содержимого при вульвовагинальном кандидозе у беременных колеблется от 3,8 до 6,0 [8].

В развитии микотического процесса начальным этапом является адгезия грибов, которые взаимодействуют с рецепторами эпителиоцитов слизистых оболочек. При этом адгезивная способность грибов различна у разных штаммов. На втором этапе происходит инвазия грибов в эпителий. В развитии воспалительного процесса ведущее место отводится патогенным факторам, к которым относятся ферменты и эндотоксины дрожжеподобных грибов рода *Candida* — эластазы и протеиназы [3, 12]. Профессиональные киллеры-макрофаги и нейтрофилы выполняют основную работу по избавлению макроорганизма от кандид. Адгезия клеток гриба к фагоцитам может осуществляться непосредственно только у макрофагов за счет рецепторов на их поверхности, или опосредованно, как у нейтрофилов и других клеток с участием опсонин: антител, факторов комплемента. Непосредственное распознавание осуществляется, в основном, за счет манносвязывающего рецептора, расположенного на макрофагах [12].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению значения гормонального и иммунного статусов организма в развитии кандидозной инфекции. Роль иммунной системы в успешном течении беременности уже доказана. Физиологическое течение беременности определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а также в плаценте, в регуляции которых принимает активное участие цитокиновая система [24, 25]. Следует отметить, что нормально развивающаяся беременность не сопровождается дефицитом Т-клеток, но соотношение клеточных субпопуляций (Т-лимфоциты хелперы 1-го типа / Т-лимфоциты 2-го типа — цитотоксические) изменяется в пользу цитотоксических клеток. При этом возникает состояние временного частичного иммунодефицита, что и обеспечивает с иммунологических

позиций вынашивание плода. Выявлены также изменения гуморального звена иммунитета: снижение уровня иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови беременной женщины вследствие переноса их через плаценту, умеренное компенсаторное увеличение уровней иммуноглобулинов классов А и М [24, 26]. Беременность также сопровождается угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, что усиливает восприимчивость к инфекции. Имеет значение действие белков зоны беременности, в частности: хорионический гонадотропин появляется через 12 дней после оплодотворения, присутствует в большом количестве в циркулирующей крови и является сильным ингибитором пролиферативной реакции материнских лимфоцитов. Существенное значение имеет иммуносупрессорное влияние собственных лимфоцитов плода. Таким образом, изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, действие белков зоны беременности и влияние фетальных лимфоцитов — основные звенья физиологической иммунной супрессии при нормально протекающей беременности [24].

На протяжении всей беременности проявляется тесная связь эндокринной и иммунной систем. Доказано, что половые стероиды являются иммунорегуляторами и оказывают значительное влияние на состояние вагинального эпителия при беременности. Гиперэстрогения способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена, изменению рН вагинальной среды, что ведет к возрастанию степени колонизации дрожжеподобными грибами [24, 27]. Гиперпрогестеронемия, имеющая место во время физиологически протекающей беременности, также является predisposing фактором для развития кандидозной инфекции половых путей, так как гликоген, освобождающийся при разрушении поверхностных клеток влагалищного эпителия, превращается в глюкозу — прекрасную питательную среду для дрожжеподобных грибов [27]. Также высокие уровни прогестерона угнетают пролиферацию лимфоцитов в крови беременной, что способствует усилению супрессорной активности Т-клеток [3, 24].

Таким образом, иммунная супрессия, усиление адгезии грибов, подавление фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов способствуют увеличению частоты вульвовагинального кандидоза у беременных [3, 13].

Существует замкнутый круг: с одной стороны, беременность predisposes к развитию вульвовагинального кандидоза, с другой — вульвовагинальный кандидоз ассоциируется с серьезными акушерскими и перинатальными осложнениями. Это обосновывает необходи-

мость дальнейшего углубленного изучения патогенеза кандидозной инфекции половых путей в период беременности, а также разработки новых методов профилактики рецидивов гестационных кандидозных вагинитов, инфицирования плода и новорожденного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куперт, А. Ф. Кандидозный вульвовагинит в современном акушерстве / А. Ф. Куперт, Н. В. Акудович // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 3. — С. 28–33.
2. Мрочек, Л. Н. Кандидозный вульвовагинит / Л. Н. Мрочек // Медицинская панорама. — 2006. — № 9. — С. 62–64.
3. Карапетян, Т. Э. Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Т. Э. Карапетян // Гинекология. — 2008. — № 2. — С. 4–8.
4. Вагинальный кандидоз при беременности / О. А. Пересяда [и др.] // Медицинские новости. — 2004. — № 6. — С. 91–93.
5. Eschenbach, D. A. Chronic vulvovaginal candidiasis / A. D. Eschenbach // The New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 351, № 9. — P. 851–852.
6. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Result of a prospective cohort study / D. A. Patel [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — Vol. 190. — P. 644–653.
7. Занько, С. Н. Вагинальный кандидоз / С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. — 2006. — № 5. — С. 64–71.
8. Вагинальный кандидоз / В. Н. Прилепская [и др.]; под общ. ред. В. Н. Прилепской. — М., 1997. — 40 с.
9. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / J. D. Sobel [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 178, № 2. — P. 203–210.
10. Адаскевич, В. П. Инфекции передаваемые половым путем: руководство для врачей / В. П. Адаскевич. — М.: Медицинская книга, 2004. — 416 с.
11. Kent, H. L. Epidemiology of vaginitis / H.L. Kent // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1999. — Vol. 165. — P. 1168–1175.
12. Сергеев, А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: Трида-Х, 2001. — 472 с.
13. Mardh, P.A. The vaginal ecosystem / P. A. Mardh // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2001. — Vol. 165, № 4. — P. 1163–1168.
14. Серов, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник // Фарматека. — 2005. — № 15. — С. 38–43.
15. Eckert, L. O. Acute Vulvovaginitis / L. O. Eckert // The New England Journal of Medicine. — 2006. — Vol. 355, № 12. — P. 1244–1252.
16. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез / А. Ю. Сергеев [и др.] // Иммунопатология аллергология инфектология. — 2000. — № 2. — С. 99–105.
17. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis / D. G. Ferris [et al] // Obstetrics and Gynecology. — 2002. — Vol. 99. — P. 419–425.
18. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy / M. F. Cotch [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 178, № 2. — P. 375–380.
19. The effect of vaginal candidiasis on the shedding of human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions / A. Spinillo [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Vol. 192, № 3. — P. 774–779.
20. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
21. Кандидоз и кандидоносительство в акушерстве / Н. Н. Каплин [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 31–34.
22. Перинатальные инфекции / О. В. Голяновский [и др.]; под общ. ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. — М.: МИА, 2005. — 318 с.
23. Краснополяский, В. И. Лечение и профилактика хронического вагинального кандидоза на фоне инфекций, передающихся половым путем / В. И. Краснополяский, О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 6. — С. 54–57.
24. Мирзабалаева, А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Гинекология: журнал для практических врачей. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 236–240.
25. Зароченцева, Н. В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность / Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 19–22.
26. An intravaginal live Candida challenge humans leads new hypotheses for immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis / P. L. Fidel [et al] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72, № 5. — P. 2939–2944.
27. Ходжаева, З. С. Вагинальный кандидоз у беременных / З. С. Ходжаева // Вестник. — 2000. — № 2. — С. 79–81.

Поступила 31.10.2008

УДК 616. 523–074 (476.2)

ДИНАМИКА ЦИРКУЛЯЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ АКТИВНОЙ РЕПЛИКАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ (HSV, CMV) ИНФЕКЦИИ В ПОПУЛЯЦИИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА

Е. Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Оценена инфицированность популяции населения Гомельского региона вирусами простого герпеса (HSV) и цитомегалии (CMV), определена кратность реактиваций указанных инфекций в течение календарного года. Определение сывороточных маркеров к HSV и CMV-инфекции проводили с помощью количественного метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах фирмы «Equipar-SRL-Diagnostici». Одномоментному исследованию были подвергнуты сыворотки крови 551 человека. Для определения частоты активации HSV и CMV в наблюдении были отобраны 106 доноров плазмы в возрасте от 20 до 49 лет. Установлено, что уровень инфицированности HSV и CMV-инфекцией составил 96,4 и 92,4% соответственно. При этом в состоянии активной HSV-инфекции находилось 30,2% обследованных, в состоянии активной CMV-инфекции — 16,5%. Частая активация (4 и более раз за год) HSV была выявлена у 73,6 ± 4,3% человек, CMV-инфекции — у 32,1 ± 4,5%. Установлена сезонность рецидивов герпетической инфекции с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, активация инфекции.

CIRCULATION DYNAMICS OF SPECIFIC SERUM MARKERS OF HERPETIC (HSV, CMV) INFECTION ACTIVE REPLICATION IN POPULATION OF GOMEL REGION

E. Ye. Linkevitch

Gomel State Medical University

There was estimated infecting of Gomel Region population with Herpes Simplex Virus (HSV) and Cytomegalovirus (CMV). There was determined frequency of reactivation of above-mentioned infections during the calendar year. Determination of serum markers to HSV and CMV was carried out by means of quantitative method of hard-phase Immuno-Enzyme-Analysis (IEA) on test-systems of «Equipar-SRL-Diagnostici» firm. Blood serums of 551 people were subjected to one-moment analysis. 106 donors of blood plasma at the age of 20–49 years old were taken for the observation to determine HSV and CMV infection. In the process of the investigation there was determined that the level of HSV and CMV infecting appeared to be 96,4 and 92,4 % relatively. 30,2 % of the examined people were in the state of active HSV infection, 16,5 % — in the state of active CMV infection. Frequent HSV infection reactivation during the year was revealed in 73,6 ± 4,3 % people; CMV infection — in 32,1 ± 4,5 %. There was determined the seasonal relapse of herpetic infection with prevalence of infectious process activation during winter-spring time.

Key words: Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and activation of infection.

Введение

В последнее десятилетие оппортунистические инфекции представляют многогранную медико-социальную проблему вследствие их широкого распространения и существенного влияния на здоровье и репродуктивную способность различных групп населения в условиях иммунодефицита различной природы [2, 3, 5]. Частота активаций персистентных инфекций напрямую зависит от состояния иммунного статуса организма-хозяина, резко возрастающая в периоды иммуносупрессии под влиянием провоцирующих факторов, являясь, в свою очередь, маркером полноценности функционирования системы иммунобиологического надзора на определенной территории [4]. Представленные в литературе результаты сероэпидемиологических исследований ограничиваются только однократным иммунологическим исследованием сывороток крови, в лучшем случае парных, у больных с различными нозологическими формами [1, 2, 5].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность и динамику циркуляции в течение календарного года сывороточных маркеров активной репликации HSV, CMV, CP, MP-инфекций в популяции практически здорового населения (у доноров).

Материал и метод

На базе ГУ «Гомельская станция переливания крови» было проведено одномоментное исследование образцов сывороток крови 551 чел. (средний возраст 37,1 ± 9,3 лет) на предмет выявления анти-HSV, анти-CMV IgG и IgM. Для динамического мониторинга циркуляции маркеров активной репликации HSV и CMV в наблюдение были отобраны 106 доноров плазмы крови (52 мужчины и 54 женщины) в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст 35,4 ± 8,2 года). Исследования проведены на группе доноров, не имеющих противопоказаний к донорству и регулярно в течение года сдававших

кровь методом плазмафереза. Исследование проводилось при помощи коммерческих тест-систем ИФА фирмы «Equipar-SRL-Diagnostici» — HERPES 1 & 2 IgM, HERPES 1 & 2 IgG quant; CMV IgM capture pp150, CMV rept. IgG quant.

Результаты исследований обработаны с применением пакетов прикладных программ «Statistica» 6.0 и «BioStat». Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Используются: критерии χ^2 ; 95 % ДИ для разности средних и долей; метод рангов с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена; коэффициент несогласия (odds ratio — OR) с 95 % ДИ, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности. Использовалась доверительная вероятность, равная 95,5% ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате одномоментного серологического исследования образцов сывороток крови 551 чел. установлено, что 96,4 % обследованных имели IgG против HSV, 92,4 % обследованных — IgG против CMV. При этом в острой стадии HSV-инфекции на момент обследования находилось 30,2 % чел., в 16,5 % случаев были выявлены маркеры активной репликации CMV (анти-CMV IgM).

Серийное ежемесячное серологическое исследование образцов сывороток крови 106 доноров позволило установить высокую частоту активаций герпесвирусной инфекции в течение календарного года (таблица 1).

При постоянном присутствии антигерпетических IgG, маркеры активной репликации HSV (анти-HSV IgM) за весь период наблюдения были выявлены, как минимум, однократно у 95,3% доноров, маркеры активной репликации CMV (анти-CMV IgM) — у 76,4 %. Активирующиеся с кратностью 4 и более раз за год HSV- и CMV-инфекции регистрировались, соответственно, у 73,6 и 32,1 % доноров.

Таблица 1 — Регистрация случаев активных HSV, CMV-инфекций в течение календарного года у 106 доноров ($P \pm S_p$)

Количество активаций в течение года	HSV	CMV
Однократно	95,3 ± 2,1	76,4 ± 4,1
1–3 раза	21,7 ± 4,0	44,3 ± 4,8
4 и более раз	73,6 ± 4,3	32,1 ± 4,5

Для каждого взятого в исследование донора были рассчитаны: среднее геометрическое значение титров IgG за весь период наблюдения, стандартное отклонение и стандартная ошибка для среднегодового титра IgG.

В результате анализа данных динамического сероиммунологического исследования установлено, что колебание значений титров специфических анти-HSV и анти-CMV IgG носило строго индивидуальный характер. Не было установлено зависимости частоты активаций HSV и CMV от возраста и пола доноров (для HSV $r_s = +0,1$, $p > 0,05$; для CMV $r_s = +0,2$, $p > 0,05$). Кроме того, отсутствовала корреляционная взаимосвязь между уровнем индивидуального среднегодового титра антигерпетических IgG и возрастом (HSV: $r_s = 0,1$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = 0,03$, $p > 0,05$),

половой принадлежностью доноров (HSV: $r_s = -0,03$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = 0,1$, $p > 0,05$), а также частотой активных репликаций HSV и CMV в течение календарного года (HSV: $r_s = 0,2$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = -0,2$, $p > 0,05$).

В то же время была установлена корреляционная взаимосвязь между значением стандартного отклонения (S) для индивидуального среднегодового титра специфических IgG и количеством активаций HSV ($r_s = +0,3$, $p = 0,002$) и CMV ($r_s = +0,7$, $p < 0,001$). Средние арифметические показатели геометрически преобразованных титров специфических противогерпетических IgG, а также средние арифметические показатели стандартных отклонений геометрически преобразованных титров IgG для 106 доноров, с учетом частоты активаций HSV и CMV, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Средние арифметические геометрически преобразованных титров анти-HSV и анти-CMV IgG и их стандартных отклонений (S) для 106 доноров, в зависимости от частоты вирусных активаций

Число активаций в течение года	Доноры n = 106	Показатель среднего арифметического для				r_s (1.–3.)	r_s (1.–5.)	
		титров IgG		стандартных отклонений (S) титров IgG				
		$X \pm S_x$	95 % ДИ среднего	$X \pm S_x$	95 % ДИ среднего			
HSV	0	5	78,2 ± 9,4	52,2 ± 104,2	4,4 ± 0,7	2,4 ± 6,4	0,2	0,3*
	1–3	23	83,1 ± 5,5	71,7 ± 94,4	12,7 ± 1,2	10,2 ± 15,3		
	4–6	51	88,4 ± 2,7	82,9 ± 93,9	16,7 ± 0,7	15,2 ± 18,1		
	7 и >	27	91,7 ± 3,9	83,7 ± 99,7	15,6 ± 0,9	13,8 ± 17,3		
CMV	0	25	9,1 ± 1,0	6,9 ± 11,2	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,9	-0,2	0,7*
	1–3	47	7,5 ± 0,6	6,4 ± 8,6	1,6 ± 0,1	1,4 ± 1,8		
	4–6	19	7,2 ± 0,7	6,8 ± 8,8	2,1 ± 0,2	1,7 ± 2,5		
	7 и >	15	7,6 ± 0,7	6,1 ± 9,0	2,0 ± 0,2	1,6 ± 2,4		

* Уровень значимости $p < 0,01$.

HSV-инфекция активировалась 4 и более раз за год достоверно чаще у доноров, для которых расчетный показатель стандартного отклонения (S) индивидуального среднегодового титра анти-HSV IgG был выше 12,7 единиц (84,5 %), по

сравнению с донорами, у которых величина разброса значений относительно среднегодового титра анти-HSV IgG не превышала 12,7 единиц (60,0 %), $\chi^2 = 5,9$, $p = 0,02$ (таблица 3). Отношение шансов (odds ratio – OR) — 3,6; 95 % ДИ 1,4–9,6.

Таблица 3 — Регистрация активаций HSV в зависимости от показателя стандартного отклонения (S) для среднегодового титра анти-HSV IgG

Частота активаций HSV	Группы		Всего
	S > 12,7	S < 12,7	
4 и более	60	18	78
1–3	11	12	23
Всего	71	30	101

CMV-инфекция активировалась с кратностью 4 более раз за год достоверно чаще у доноров, для которых расчетный показатель стандартного отклонения (S) индивидуального среднего годового титра анти-CMV IgG был выше 1,6 единиц

(71,4 %), по сравнению с донорами, у которых величина разброса значений относительно среднего годового титра анти-HSV IgG не превышала 1,6 единиц (19,6 %), $\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$ (таблица 4). Отношение шансов (OR) — 3,4; 95 % ДИ 1,3–8,9.

Таблица 4 — Регистрация активаций CMV в зависимости от показателя стандартного отклонения (S) для среднегодового титра анти-CMV IgG

Частота активаций CMV	Группы		Всего
	S > 1,6	S < 1,6	
4 и более	25	9	34
1–3	21	26	47
Всего	35	46	81

В процессе динамического сероиммунологического исследования была установлена сезонность рецидивов HSV-, CMV-инфекций с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период и эпизодическими случаями с апреля по ноябрь включительно. Маркеры активной HSV- и CMV-инфекции статистически значимо чаще регистрировались в декабре и январе (HSV: $\chi^2 = 8,8$, $p = 0,006$; CMV: $\chi^2 = 7,9$, $p = 0,01$). При этом максимум выявления маркеров активной репликации HSV (57,6 %), CMV (32,1 %) отмечен в январе.

Выявлена тенденция ассоциированной активации патогенов — активация HSV и CMV зачастую происходила одновременно либо с временным сдвигом на 2–3 недели. Единовременная активация возбудителей в зимний период имела место у 58,3 % доноров, в осенний — у 44,4 %, в весенний — у 41,7 %, в летний — у 33,3 %.

Все серологически зарегистрированные активации протекали бессимптомно (доноры в обязательном порядке проходили медицинское освидетельствование в поликлинике по месту жительства и в ГУ «ГСПК»).

Заключение

В ходе проведенных исследований установлен высокий уровень инфицированности и частоты выявления маркеров активной репликации HSV и CMV для практически здоровых представителей популяции Гомельского региона. Факт бессимптомной активации у доноров указанных патогенов можно объяснить адекватным потенциалом иммунологической защиты.

По динамике параллельно определяемых титров IgG, IgM и величине расчетного показателя — стандартного отклонения для среднегодового титра специфических IgG можно не только говорить о стадии и характере течения инфекционного процесса, но и составлять индивидуальный прогноз частоты активаций возбудителя в течение годового периода.

Частота активаций персистентных инфекций возрастает в периоды иммуносупрессии

под влиянием провоцирующих факторов и является, в свою очередь, маркером полноценности функционирования системы иммунологического надзора на определенной территории. Вполне вероятно, что сезонные факторы изменяют состояние центрального звена системы противоинфекционной защиты и уровень ее деятельности с развитием условий для интенсификации инфицирования и активной репликации возбудителей. Так как сезонность изменений показателей инфекционного процесса установлена для практически здоровых людей, следует допустить, что действие метеофакторов у лиц с наличием клинически манифестирующих патологических процессов более значимо.

У лиц со смешанной инфекцией снижение естественной резистентности организма под действием одного возбудителя может приводить к активной репродукции и длительной персистенции другого, что является причиной тяжелого течения инфекционного процесса. Характерное бессимптомное течение оппортунистических инфекций обуславливает необходимость его своевременной диагностики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бородин, А. М. Диагностика внебольничной пневмонии микоплазменной и хламидийной этиологии методом ПЦР в закрытых коллективах / А. М. Бородин, Е. Б. Королева, С. В. Хватова // Клин. лаб. диагн. — 2005. — № 2. — С. 51–52.
2. Оппортунистические инфекции как значимый фактор формирования патологических состояний населения Камчатской области / В. Ф. Раенко [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2004. — № 4. — С. 65–69.
3. Распространенность и клиническое значение герпетической инфекции, токсоплазмоза и хламидиоза у жителей Камчатской области / О. В. Козина [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2005. — № 5. — С. 8–11.
4. Марков, И. С. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций и токсоплазмоза / И. С. Марков. — Киев: АртЕк, 2002. — 312 с.
5. Частота выявления и кратность реактивации HSV и CMV-инфекций у популяции населения Гомельской области / Е. Е. Линкевич [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2003. — № 1. — С. 79–82.

Поступила 31.10.2008

УДК 616.018.26+616.08:616-036.88

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИМПЕДАНСНЫХ СВОЙСТВ ПОДКОЖНОЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

В. Н. Метр, Э. В. Туманов, Л. А. Мартемьянова, Р. В. Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

В оригинальном исследовании показано, что импедансные свойства подкожной жировой клетчатки в первые сутки постмортального периода динамично изменяются и находятся в прямой зависимости от длительности постмортального периода.

Ключевые слова: давность наступления смерти, импеданс.

FORENSIC-MEDICAL STUDY OF SUBCUTANEOUS FAT IMPEDANCE PROPERTIES

V. N. Metr, E. V. Tumanov, L. A. Martemjanova, R. V. Doroshenko

Gomel State Medical University

In original research it is shown that impedance properties hypodermic fat the first days postmortem period dynamically change and are in direct dependence on duration postmortem period.

Key words: prescription of approach death, impedance.

Введение

Определение давности наступления смерти (ОДНС) является одной из наиболее приоритетных задач судебно-медицинской экспертизы. Однако точное определение времени наступления смерти, несмотря на большое количество исследований, проведенных в этом направлении, остается одним из наиболее сложных вопросов судебной медицины.

Особенностью исследований, проводимых в данном направлении, является то, что объектом изучения становится не субстратный, а атрибутивный фактор — время. Исходя из неразрывности таких категорий, как материя, пространство и время, следует, что исследование, опосредованное изучением лишь одной из указанных категорий, позволяет определить давность смерти лишь с определенной степенью достоверности.

В настоящее время существует три основных методики ОДНС:

1. Свидетельства очевидцев.
2. Способ параллелизма: сопоставления событий, имевших место в определенное время, со временем наступления смерти (остановка часов при их повреждении, графиком движения поездов, неизменных привычек умершего и т. п.).
3. Корреляционный способ: нахождение зависимости между разнообразными постмортальными процессами и временем наступления смерти.

Первыми двумя методиками оперируют следственные органы, третья же является прерогативой судебных медиков.

Если в более ранние периоды развития судебной медицины изучались качественные характеристики постмортальных процессов, то на современном этапе многочисленными исследова-

телями ведется разработка количественных способов их оценки и внедрение в повседневную экспертную деятельность. Несмотря на это, имеющиеся на настоящий момент в распоряжении практического эксперта способы ОДНС, обладают неудовлетворительной точностью, что вынуждает при даче заключения вводить интервалы времени, длительность которых прямо пропорциональна посмертному периоду.

В практической судебно-медицинской экспертизе наибольшее распространение получили способы, включающие колометрическую оценку трупных пятен и термометрию трупа по причине оптимального сочетания низкой стоимости, простоты воспроизведения и относительно удовлетворительной точности исследований.

Колометрическая оценка интенсивности и периода восстановления трупных пятен, основывающаяся на их визуальной оценке, субъективна и дает достаточно большие ошибки по мере увеличения посмертного периода. Анализ литературных источников свидетельствует, что сочетание различных окрасок и оттенков трупных пятен дает более 100 их цветовых разновидностей [5], что говорит о крайне сложной их полной и объективной оценке. Для облегчения работы была предложена шкала цветов трупных пятен [3]. Однако, в доступной нам литературе не встречено упоминаний об особенностях трупных пятен у лиц с различными оттенками естественного цвета кожи и смерти на фоне соматических заболеваний и иных состояний, изменяющих цвет кожных покровов. Введение динамометрии трупных пятен несколько повысило объективность исследования, однако, также не смогло дать высокой достоверности измерений. Джамшиди Ф. Г. была предложена двух-

фазная дозированная динамометрия, которая, по мнению автора, фактически сводит к нулю ошибки исследования [2], но очевидно, что предлагаемый способ также не лишен субъективной оценки явления.

Особого внимания заслуживает термометрия трупа. Способ основывается на законе Ньютона об охлаждении тел, который гласит, что охлаждение любого физического тела определено различием между температурой тела и окружающей его средой.

Найденные опытным путем закономерности охлаждения трупа позволяют с относительно высокой достоверностью судить о давности наступления смерти. Однако значительно увеличивают доверительный интервал, либо приводят к неверному ОДНС следующие факторы:

1. Отсутствие достоверных данных о температуре тела перед наступлением смерти и у трупа на месте его обнаружения.

2. Невозможность учета всех колебаний физических свойств среды, в которой находился труп.

3. Применимость закона Ньютона лишь к неорганическим объектам незначительных размеров, так как он не может дать точное описание охлаждения человеческого тела, которое имеет большую массу, неправильную форму и состоит из тканей с различными физическими свойствами.

Нельзя также признать успешными попытки систематизировать все методы ОДНС и в результате составить некую суммарную методику, дающую точное время наступления смерти, как не имеющую под собой достаточного научного обоснования. Ведь, согласно основным законам логики, если каждое исследование, взятое в отдельности, не решает поставленную задачу, то и совокупность таких исследований не приведет к ее решению.

Исходя из того, что все процессы, протекающие в постмортальном периоде, тесно интегрированы между собой, следует, что дискретное исследование какого-либо суправитального изменения, взятого в отрыве от других, невозможно. На наш взгляд, перспективным методом ОДНС является применение физико-математического моделирования посмертных процессов, которые в состоянии дать достаточный временной интервал наступления смерти.

В основе проведенного нами исследования лежит изучение посмертных электрофизиологических процессов, базирующиеся на особенностях динамики электролитов в трупных тканях. Известно, что в живом организме баланс как внеклеточных, так и внутриклеточных электролитов очень жестко «контролируется» и не подвержен значительным колебаниям. Исследования динамики основных электролитов говорит о некоторой закономерности их колебаний, особенно в раннем постмортальном периоде следовательно, это отразится на импедансных свойствах тканей [1, 3, 5, 7].

Низкая корреляция электрофизических свойств и времени наступления смерти, отмеченная ранее другими авторами [3], на наш взгляд, связана с тем, что не учитывались возможные ориентировочные свойства тканей, а также не соблюдалась селективность исследований. Например, в жировой ткани возможно разнонаправленное расположение стромальных компонентов, что изменяет ее импедансные свойства, измеренные парными электродами, расположенными в неортгональных плоскостях [4, 6].

Цель исследования

Определение динамики импедансных свойств подкожно-жировой клетчатки для установления давности наступления смерти.

Материал и метод

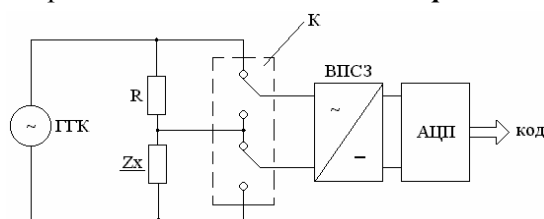


Рисунок 1 — Структурная схема измерительного прибора

В проведенном исследовании применялся измерительный прибор, состоявший из следующих основных блоков: генератора гармонических колебаний (ГГК), коммутатора (К), прецизионного выпрямителя и преобразователя среднего значения (ВПСЗ) и аналого-цифрового преобразователя (АЦП) (см. рисунок 1).

Генератор гармонических колебаний вырабатывал синусоидальное напряжение, которое прикладывалось к последовательной цепи из известного активного сопротивления R и неизвестного полного сопротивления Z_x .

Каждое из поочередно взятых напряжений U_R , U_{Z_x} , U_T подавалось на ВПСЗ, где они с помощью выпрямителя преобразовывались в однополярное пульсирующее напряжение, из которого с помощью фильтра низких частот выделялось среднее значение напряжения за период, т. е. постоянная составляющая.

Полученное постоянное напряжение подавалось на аналоговый вход АЦП, преобразовывавшее входной аналоговый сигнал в выходной цифровой восьмиразрядный код, который через порт ввода ОЭВМ записывался в со-

ответствующий регистр памяти ОЭВМ, где производились все необходимые вычисления модуля и аргумента комплексного сопротивления или проводимостей Y_R и Y_C .

Аналогичная процедура измерений выполнялась и по другой паре ортогональных электродов. Оба результата или их среднее значение индицировались для визуального наблюдения.

Модуль электродов выполнялся в виде отдельного блока.

Измерительные зонды вводились попарно в ортогональных плоскостях так, чтобы их контактная часть размещалась только в исследуемом объеме (рисунок 2). Геометрические размеры модуля электродов: $2r_0 = 1$ мм, $l = 3$ мм, $h + t_1 = 5$ мм, $t_2 + t_3 = 5$ мм, $d = 30$ мм. Измерения проводили на частоте 75 Гц.

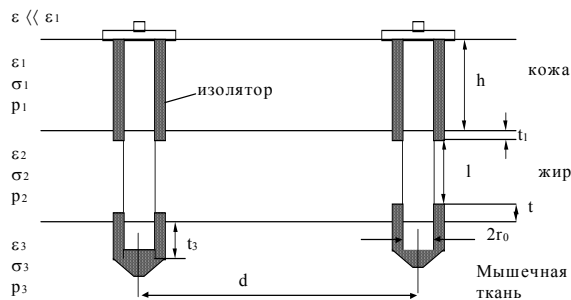


Рисунок 2 — Размещение электродов в биологической ткани

Полученные результаты и обсуждение

На рисунке 3 представлены полученные зависимости сдвига фаз между током и напряжением в подкожножировой клетчатке ткани для частот 10, 40, 100 и 200 Гц на протяжении 24 часов.

Существенные изменения отмечены на протяжении первых пяти часов постмортального периода. В начальный момент времени на всех частотах импеданс ткани близок к активному. Затем появляется заметная емкостная составляющая.

Механизм этих изменений можно представить следующим образом. Значительная емкость

($|\epsilon| > 10^5$) образца в начальный момент времени имеет реактивное сопротивление существенно меньше активного ($\sigma \approx 0,03$). Изменение концентраций электролитов идет параллельно процессу разрушения биологических мембран, которые сопровождаются снижением ϵ до значений, характерных для воды.

Отмеченную стабилизацию параметров для $t > 10$ часов, можно объяснить протеканием конкурентных процессов в трупных тканях, а также завершением электролитного насыщения ткани по причине конечных размеров исследуемого образца ткани.

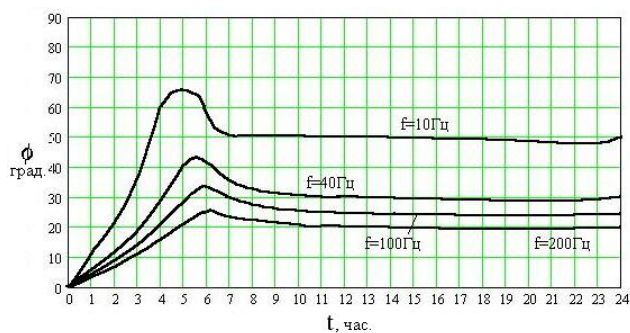


Рисунок 3 — Экспериментальные зависимости сдвига фаз между током и напряжением в жировой ткани

Зависимость $\phi(t)$, представленная на рисунке 3, может быть использована для решения задачи установления давности смерти. Для $t < 5$ часов можно однозначно найти t по измеренным значениям ϕ , т. е. прибор позволяет устанавливать промежуток времени после прекращения жизнедеятельности биообъекта в наиболее важные с прикладной точки зрения моменты.

Заключение

Установлено, что импедансные свойства ПЖК в первые сутки постмортального периода

динамично изменяются и находятся в прямой зависимости от длительности постмортального периода.

Разработанный электроизмерительный прибор может быть применен для прикладных судебно-медицинских исследований, проводимых с целью определения давности наступления смерти.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ботеазу, Г. А. Диагностика давности смерти в судебной медицине / Г. А. Ботеазу, В. В. Тетерчев, С. В. Унгуриян; под ред. Г. А. Ботеазу. — Кишинев: Штиинца, 1987. — 136 с.

2. Джамишиди, Ф. Г. Судебно-медицинское значение динамики развития трупных пятен в ранние сроки посмертного периода при определении давности смерти: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф. Г. Джамишиди. — М., 1985.

3. Евгеньев-Тиш, Е. М. Установление давности смерти в судебно-медицинской практике / Е. М. Евгеньев-Тиш. — Казань, 1963. — 184 с.

4. Кинг, Р. Антенны в материальных средах: в 2 т. / Р. Кинг, Г. Смит. — М.: Мир, 1984. — Т. 2. — 364 с.

5. Мельников, Ю. Л. Судебно-медицинское определение времени наступления смерти / Ю. Л. Мельников, В. В. Жаров; под ред. Ю. Л. Мельников. — М.: Медицина, 1978. — 168 с.

6. Ростокин, А. В. Измеритель электрических параметров биологических объектов // Современные проблемы машиноведения: матер. конф. — Гомель, «ГТУ им. П.О. Сухого», 2000. — С. 37–39.

7. Шагьльджов, К. Ш. Динамика посмертных изменений биохимических показателей крови в условиях аридного климата / К. Ш. Шагьльджов // Суд. мед. экспертиза. — 1991. — № 3 — С. 12–14.

Поступила 28.01.2009

УДК 612.018.2:577.121]:616.15:616–091.1:615.9

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ МЕТАБОЛИЗМ, В КРОВИ ТРУПОВ И ЖИВЫХ ЛИЦ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭТИЛОВОГО АЛКОГОЛЯ

Аль-Турки Али Али¹, Е. О. Данченко², О. А. Кухновец², А. И. Грицук¹

¹Гомельский государственный медицинский университет,
²Управление по Витебской области Государственной службы
медицинских судебных экспертиз

Установлены различия в концентрации гормонов сыворотки крови трупов и живых лиц при различной концентрации этилового алкоголя. Выявленные изменения могут быть обусловлены процессами, происходящими в посмертном периоде (повышенный цитолиз, нарушение рецепторов, усиленный катаболизм белков, изменение соотношения воды и форменных элементов крови и т. д.). При этом наиболее стабильными молекулами являются стероидные структуры (кортизол). Для определения функции поджелудочной железы рекомендуется определять уровень С-пептида и проинсулина, как более стабильных белковых молекул.

CHARACTERISTIC OF METABOLISM-REGULATING HORMONES CONCENTRATION CHANGE IN POSTMORTAL AND ALIVE BLOOD DEPENDING ON ETHYL ALCOHOL LEVEL

Al-Turki Ali Ali¹, E. O. Danchenko², O. A. Kuhnovetz², A. I. Gritsuk¹

¹Gomel Stat Medikal University
¹Management on Vitebsk area of public service of medical judicial examinations

Distinctions in concentration of blood serum hormones in postmortem blood and persons are established at various concentration of ethyl alcohol. The revealed changes can be caused by the processes occurring in the postmortem period (raised cytolysis, damages of the receptors, increased protein catabolism, change of water and cells of blood ratio, etc.). The most stable molecules are steroid structures (cortisol). For definition of pancreas function it is recommended to determine a level of C-peptide and proinsulin as more stable protein molecules.

Введение

В последнее время высказывается мнение о несовершенстве сложившейся практики установления диагноза отравления алкоголем и степени интоксикации преимущественно по результатам судебно-химического исследования, поскольку она не позволяет учесть индивидуальную толерантность к этанолу, систематичность и длительность потребления спиртных напитков, фоновую патологию и ряд других важных факторов [1]. Нередко наблюдаются случаи, когда смерть от отравления этиловым алкоголем наступает при более низкой, чем смертельная, концентрации этилового алкоголя в крови. Это может быть обусловлено наличием сопутствующей патологии и нарушением обмена веществ, усугубляющих токсическое действие этилового алкоголя [2]. В связи с этим для судебно-медицинской практики важной задачей является разработка объективных критериев для конкретизации генеза

летального исхода на фоне алкогольного опьянения и выяснение наиболее информативных биохимических показателей нарушения метаболизма при алкогольной интоксикации [3].

Цель исследования — выявление закономерных изменений в содержании гормонов, регулирующих метаболизм, в крови трупов при различной концентрации этилового алкоголя и сравнение их с аналогичными показателями в крови живых лиц.

Материал и метод

В исследовании проведен анализ крови трупов (65 случаев) и живых лиц (154 обследуемых) с различной концентрацией этилового алкоголя. Для определения содержания гормонов кровь от трупов отбиралась шприцем из бедренной вены в течение 24 часов после наступления смерти и сразу доставлялась в лабораторию. В качестве контрольной была использована кровь из 19 трупов, в которой не содержалось этилового алкоголя, и причиной смерти была ишемическая болезнь сердца.

Гормоны определялись в крови живых лиц, которая доставлялась для исследования на этиловый алкоголь из отделения острых отравлений Витебской областной клинической больницы и больницы скорой медицинской помощи в Витебское судебно-химическое отделение Головной судебно-химической лаборатории Управления по Витебской области ГС МСЭ. Во всех случаях был выставлен диагноз «Алкогольная интоксикация». В качестве контрольной группы использовалась кровь лиц, поступивших в стационары, не содержащая этиловый алкоголь.

Для адекватного проведения сравнительного анализа между параметрами сыворотки крови живых лиц и сыворотки трупной крови были выделены три категории обследуемых объектов: 1 — в сыворотке крови нет этанола; 2 — в сыворотке крови содержится менее 3,5 % этанола; 3 — в сыворотке крови содержится более 3,5 % этанола.

Для получения сыворотки кровь центрифугировалась в течение 15 мин при 2000 об/мин, сыворотка замораживалась и хранилась в морозильной камере холодильника при температуре -20°C до начала исследований.

Определение содержания этилового алкоголя в крови проводилось с использованием хроматографа «Кристалл 2000 М» с модулем ДПП-ДПП (колонка из нержавеющей стали 3 мм \times 2 м, неподвижная фаза 5 % ДНФ на хрома тоне NAWDMCS, газ-носитель — гелий, расход 28 см³/мин, температура детектора 150 $^{\circ}\text{C}$, температура колонки 88 $^{\circ}\text{C}$, температура инжектора 110 $^{\circ}\text{C}$). Количественный расчет проводили по методу внутреннего стандарта с использованием программного обеспечения «Хроматек Аналитик» версия 1.21.

Для определения гормонов использовались наборы для иммуноферментного анализа фирмы DRG International Inc. (США). Биохимические параметры сыворотки крови определяли с помощью диагностических наборов.

Таблица 1 — Содержание кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови трупов в зависимости от концентрации этилового алкоголя

Гормоны	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰			
	0 (n = 19)	2,5–3,5 (n = 6)	3,5–4,9 (n = 42)	> 5,0 (n = 17)
Кортизол, нг/мл	203 \pm 78,4	229 \pm 98,7	201 \pm 84,2	157 \pm 68,4*
Т3, нг/мл	1,09 \pm 0,73	2,25 \pm 1,66*	1,83 \pm 1,42*	1,98 \pm 1,29*
Т3 \times 100/кортизол	0,54	0,98	0,91	1,26

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Из данных таблицы 2 следует, что содержание инсулина, проинсулина и С-пептида не зависит от концентрации этилового алкоголя в сыворотке трупной крови. При высоких концентрациях этанола отмечено повышение ко-

эффициентов Проинсулин/Инсулин и С-пептид/Инсулин, что может свидетельствовать о большей устойчивости проинсулина и С-пептида к посмертным изменениям белковых молекул. Содержание лептина достоверно уменьшалось при концентра-

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы проведена оценка содержания гормонов кортизола, инсулина, трийодтиронина и лептина в крови трупов, содержащей этиловый алкоголь. Поскольку инсулин является достаточно нестабильной молекулой, для оценки функционального состояния поджелудочной железы, в крови определялась концентрация предшественника инсулина — проинсулина и С-пептида, который не обладает гормональной активностью, но имеет более стабильную структуру и более длительное время циркулирует в периферической крови.

Как следует из таблицы 1, содержание кортизола достоверно снижено, если концентрация этанола в сыворотке трупной крови превышает 5 ‰, что вероятно, связано с подавлением синтеза гормона в надпочечниках при поступлении в организм высоких доз этилового алкоголя. Достоверное увеличение концентрации трийодтиронина при наличии в ней этанола, по всей видимости, связано с посмертным нарушением поступления этого гормона в клетки (нарушение проницаемости мембран, нарушение связи с транспортными плазматическими и внутриклеточными белками и пр.).

эффицентом Проинсулин/Инсулин и С-пептид/Инсулин, что может свидетельствовать о большей устойчивости проинсулина и С-пептида к посмертным изменениям белковых молекул. Содержание лептина достоверно уменьшалось при concentra-

циях этанола в сыворотке трупной крови выше 3,5 ‰. Полученные данные, вероятно, не связаны с влиянием этанола на аналитическую процедуру оп-

ределения лептина, поскольку ранее показано, что в таких концентрациях этанол способствует открытию повышенных величин лептина [4].

Таблица 2 — Содержание инсулина, проинсулина, С-пептида, лептина в сыворотке крови трупов

Гормоны	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰			
	0 (n = 19)	2,5–3,5 (n = 6)	3,5–4,9 (n = 42)	>5,0 (n = 17)
Инсулин, нг/мл	0,21 ± 0,09	0,19 ± 0,12	0,17 ± 0,09	0,19 ± 0,04
Проинсулин, нг/мл	0,12 ± 0,05	0,12 ± 0,04	0,12 ± 0,06	0,13 ± 0,03
С-пептид, нг/мл	1,14 ± 0,91	0,99 ± 0,88	1,34 ± 1,26	1,06 ± 0,94
Проинсулин/Инсулин	0,57 ± 0,24	0,63 ± 0,36	0,70 ± 0,38*	0,68 ± 0,31*
С-пептид/Инсулин	5,42 ± 3,06	5,21 ± 5,11	7,88 ± 3,27*	5,58 ± 4,48
Проинсулин/С-пептид	0,11 ± 0,08	0,12 ± 0,05	0,08 ± 0,13	0,12 ± 0,09
Лептин	15,5 ± 9,79	10,8 ± 5,94	7,87 ± 5,51*	7,37 ± 4,26*

P < 0,05 по сравнению с контролем

С целью поиска единых механизмов смертельных нарушений гормонов белковой приро-

ды в присутствии этанола были вычислены коэффициенты корреляции между ними (таблица 3).

Таблица 3 — Коэффициенты корреляции между уровнем гормонов в крови трупов при алкогольной интоксикации

Гормоны	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰			
	0 (n = 19)	2,5–3,5 (n = 6)	3,5–4,9 (n = 42)	> 5,0 (n = 17)
Проинсулин/Инсулин	0,23	0,46	0,39	0,13
С-пептид/Инсулин	0,64	0,55	0,46	0,49
Проинсулин/С-пептид	0,17	-0,28	0,33	0,24

Оказалось, что наиболее тесная корреляционная зависимость обнаруживается между уровнями инсулина и С-пептида. Для проинсулина и инсулина такая зависимость имеет место только в диапазоне концентраций этанола 2,5–4,9 ‰. Очень слабая корреляционная зави-

симость отслеживается между проинсулином и С-пептидом при высоких концентрациях этанола в сыворотке трупной крови.

Зависимость активности ферментов от концентрации этанола в сыворотке трупной крови представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Изменение активности ферментов в сыворотке крови трупов при различной концентрации этилового алкоголя

Показатели	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰			
	0 (n = 19)	2,5–3,5 (n = 6)	3,5–4,9 (n = 42)	> 5,0 (n = 17)
АлАТ, Е/л	97,9 ± 80,2	183,6 ± 174,8	181,4 ± 126,2*	341,7 ± 206,9*
АсАТ, Е/л	55,6 ± 12,4	136,0 ± 49,4*	275,9 ± 153,5*	277,9 ± 151,5*
ГГТ, Е/л	26,0 ± 18,3	58,3 ± 30,3*	77,6 ± 80,0*	87,05 ± 79,9*

* P < 0,05 по сравнению с контролем

Установлено, что активность индикаторных ферментов в сыворотке трупной крови повышается в 3–5 раз пропорционально повышению концентрации этанола в ней. Этот эффект связан с явлением токсического действия этанола на мембраны клеток и имеет дозозависимый характер.

Как следует из таблицы 5, концентрации глюкозы и креатинина достоверно повышают-

ся при содержании этанола в сыворотке трупной крови выше 3,5 ‰. Увеличение концентрации глюкозы при возрастании уровня этанола может быть обусловлено снижением ее утилизации периферическими тканями, ускоренным распадом гликогена в печени или активацией выброса катехоламинов, что показано при алкогольной интоксикации [5, 6]. Достоверное повышение концентрации общего бел-

ка выявляется при содержании этанола в сыворотке трупной крови более 5 ‰. Увеличение концентрации общего белка, возможно, носит

относительный характер и обусловлен сгущением крови, наблюдаемым в постмортальном периоде.

Таблица 5 — Концентрация глюкозы, креатинина, альбумина и общего белка в крови при различной концентрации этилового алкоголя

Показатели	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰			
	0 (n = 19)	2,5–3,5 (n = 6)	3,5–4,9 (n = 42)	> 5,0 (n = 17)
Глюкоза, ммоль/л	3,14 ± 1,49	2,02 ± 1,90	4,33 ± 3,54#	5,33 ± 2,04*
Креатинин, мкмоль/л	132 ± 47,5	149 ± 22,9	183 ± 182#	186 ± 158*
Альбумин, г/л	61,5 ± 16,7	58,0 ± 18,6	62,9 ± 14,7	65,5 ± 13,04
Общий белок, г/л	91,5 ± 22,4	104,6 ± 20,8	100,8 ± 25,2	107,6 ± 21,7*

* P < 0,05 по сравнению с контролем

P 0,1–0,05 по сравнению с контролем

Для того чтобы оценить долю посмертных изменений метаболизма и его регуляции от особенностей действия этанола *in vivo*, следует провести сравнительный анализ биохимических показателей при различной концентрации этилового алкоголя у живых лиц и в сыворотке трупной крови.

Из анализа данных таблицы 6 следует, что в сыворотке трупной крови, не содержащей этанола, выявляется достоверно меньшее количество кортизола. При концентрации этанола <3,5 ‰ и >3,5 ‰ в сыворотке крови живых

лиц и трупов содержание кортизола одинаково. Содержание трийодтиронина достоверно повышено в сыворотке крови трупов при содержании этанола в сыворотке крови более 3,5 ‰. Данный эффект может быть связан с нарушением рецепторного аппарата клеток-мишеней для трийодтиронина или выходом гормона в кровь в результате посмертного цитолиза клеток. Увеличение концентрации кортизола в крови живых лиц, не содержащей этилового алкоголя, может быть обусловлено стрессом, предшествующим забору крови.

Таблица 6 — Сравнение содержания гормонов, обладающих катаболическими эффектами, в сыворотке крови трупов и живых лиц при различной концентрации этилового алкоголя

Гормоны	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰		
	Кровь из трупов		
	0 (n = 19)	< 3,5 (n = 6)	> 3,5 (n = 59)
Кортизол, нг/мл	203 ± 78,4	229 ± 98,7	189 ± 83,4
T3, нг/мл	1,09 ± 0,73	2,25 ± 1,66*	1,88 ± 1,38*
T3×100/кортизол	0,54	0,98	0,99
	Кровь живых лиц		
	0 (n = 6)	< 3,5 (n = 90)	> 3,5 (n = 59)
Кортизол	277 ± 63,9**	208 ± 76,6*	187 ± 73,9*
T3	1,39 ± 0,14	1,40 ± 0,56	1,29 ± 0,61**
T3×100/кортизол	0,50	0,67	0,68

* P < 0,05 по сравнению с контролем (отсутствие этанола в крови)

** P < 0,05 при сравнении биохимических показателей крови живых лиц и трупов

Установлено, что в сыворотке трупной крови, не содержащей этанол, по сравнению с показателями в сыворотке живых лиц, содержится достоверно больше проинсулина, С-пептида, выше величина коэффициента проинсулин/инсулин, С-пептид/инсулин и концентрация лептина. При наличии этанола в сыворотке трупной крови характерным является увеличение содержания проинсулина и С-пептида и снижение концентрации инсулина. При концентрации этанола < 3,5 ‰ достоверно выше уровень проинсулина; уровень С-пеп-

тида не отличается из-за большого разброса данных. При концентрации этанола > 3,5 ‰ достоверно повышено содержание проинсулина и С-пептида. Это может быть обусловлено ускоренным катаболизмом в посмертном периоде инсулина как менее стабильной белковой молекулы. Указанные изменения вызывают увеличение коэффициентов: С-пептид/инсулин при уровне алкоголя в крови трупов < 3,5 ‰; проинсулин/инсулин и С-пептид/инсулин — при концентрации этанола > 3,5 ‰ (рисунки 1, 2).

Таблица 7 — Сравнение уровня инсулина, проинсулина, С-пептида, лептина при различной концентрации этилового алкоголя в сыворотке крови трупов и живых лиц

Гормоны	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰		
	Кровь из трупов		
	0 (n = 19)	<3,5 (n = 6)	>3,5 (n = 59)
Инсулин, нг/мл	0,21 ± 0,09	0,17 ± 0,09	0,18 ± 0,09
Проинсулин, нг/мл	0,12 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,12 ± 0,05
С-пептид, нг/мл	1,14 ± 0,61	0,99 ± 0,88	1,26 ± 1,16
Проинсулин/инсулин	0,57 ± 0,24	0,64 ± 0,36	0,66 ± 0,16*
С-пептид/инсулин	5,42 ± 3,06	5,82 ± 3,71	7,00 ± 4,33*
Проинсулин/С-пептид	0,11 ± 0,08	0,11 ± 0,05	0,09 ± 0,08
Лептин, нг/мл	15,5 ± 9,79	10,8 ± 5,93	7,73 ± 5,09*
	Кровь живых лиц		
	0 (n = 6)	< 3,5 (n = 90)	> 3,5 (n = 59)
Инсулин, нг/мл	0,22 ± 0,07	0,30 ± 0,12***	0,28 ± 0,22**
Проинсулин, нг/мл	0,032 ± 0,01**	0,084 ± 0,07***	0,084 ± 0,06***
С-пептид, нг/мл	0,22 ± 0,12**	0,53 ± 0,38*	0,55 ± 0,42***
Проинсулин/инсулин	0,14 ± 0,11**	0,28 ± 0,26	0,30 ± 0,20***
С-пептид/инсулин	1,00 ± 0,94**	1,77 ± 1,25***	1,96 ± 0,99***
Проинсулин/С-пептид	0,16 ± 0,18	0,16 ± 0,13	0,15 ± 0,14
Лептин, нг/мл	6,54 ± 0,34**	11,9 ± 10,3*	9,75 ± 6,22*

* P < 0,05 по сравнению с контролем

** P < 0,05 при сравнении биохимических показателей крови обследуемых живых лиц и трупов

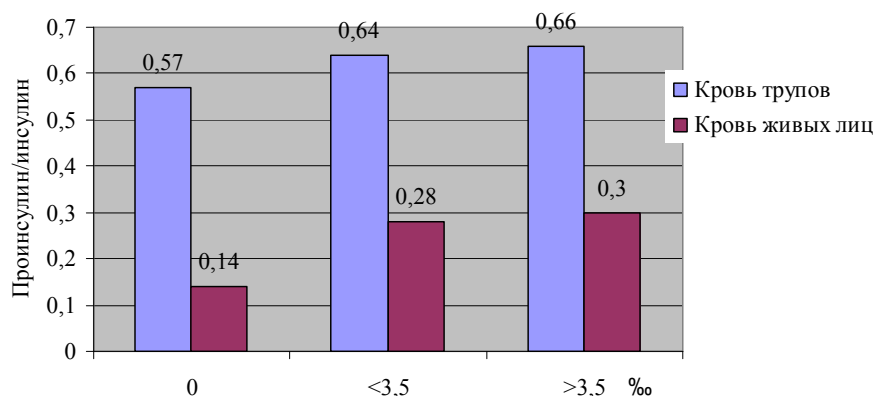


Рисунок 1 — Соотношение проинсулина и инсулина в крови трупов и живых лиц с алкогольной интоксикацией

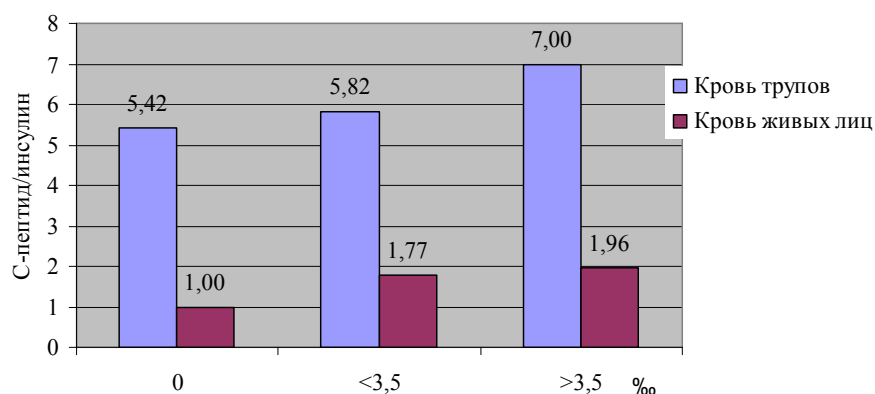


Рисунок 2 — Соотношение С-пептида и инсулина в крови трупов и живых лиц с алкогольной интоксикацией

На рисунке 3 представлено соотношение концентраций гормонов кортизола и инсулина в крови трупов и живых лиц. Как видно из рисунка, в крови трупов отмечается уменьшение величины данного коэффициента, возможно вследствие большей ста-

бильности молекулы кортизола по сравнению с молекулой инсулина. В сыворотке крови живых лиц отмечалась противоположная тенденция: увеличение концентрации этанола в крови сопровождалось повышением указанного коэффициента.

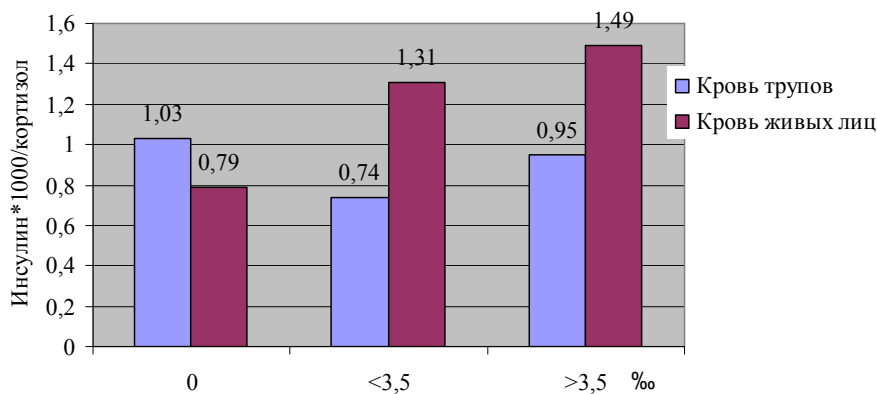


Рисунок 3 — Соотношение концентраций инсулина и кортизола в крови трупов и живых лиц

Интересно соотношение уровней лептина и инсулина (риунок 4). Известно, что оба эти гормона регулируют массу тела и энергопотребление. Как следует из данных рисунка 4, в крови

трупов с увеличением концентрации этанола величина коэффициента уменьшается. Противоположный эффект этанола выявлен в крови живых лиц с алкогольной интоксикацией.

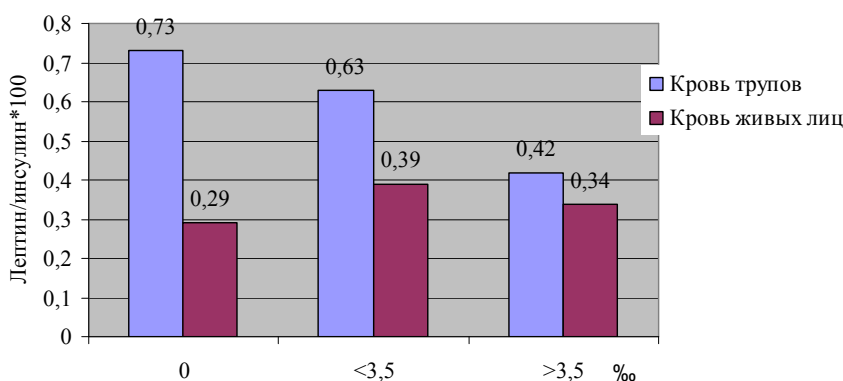


Рисунок 4 — Соотношение уровня лептина и инсулина в сыворотке крови трупов и лиц с алкогольной интоксикацией

Установлено, что в сыворотке трупной крови, не содержащей этанола, достоверно повышена активность аланин- и аспаратами-нотрансфераз (таблица 8). При алкогольной интоксикации в сыворотке крови живых лиц и в сыворотке трупной крови активность индикаторных ферментов повышается при увеличении концентрации этанола. Однако степень повышения активности отличается. Так, при концентрации этанола более 3,5 ‰ активность АлАТ в трупной крови повышается в 2,32 раза, а в крови живых лиц — в 2,09 раза; АсАТ — в 4,97 и 2,02 раза соответственно, и ГГТ — в 3,09 и 2,1 раза соответственно.

Данный факт свидетельствует о более выраженном нарушении структуры и функции мембран клеток (а следовательно, и метаболизма) в период до наступления смерти. Кроме того, не исключено, что это может быть следствием повышения проницаемости мембран в постмортальном периоде, что увеличивает выход ферментов из клеток.

Установлено, что в сыворотке трупной крови отмечено достоверно более высокое содержание альбуминов и общего белка (таблица 9). В отличие от сыворотки крови лиц с алкогольной интоксикацией, в сыворотке трупной крови при высоких концентрациях этанола достоверно повышается содержание глюкозы и креатинина.

Таблица 8 — Сравнение активности ферментов в сыворотке крови трупов и живых лиц при различной концентрации этилового алкоголя

Показатели	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰		
	Кровь из трупов		
	0 (n = 19)	< 3,5 (n = 6)	> 3,5 (n = 59)
АлАТ, Е/л	97,9 ± 80,2	183,6 ± 174,8	227,5 ± 167,2*
АсАТ, Е/л	55,6 ± 12,4	136,0 ± 49,4*	276,5 ± 150,3*
ГГТ, Е/л	26,0 ± 18,3	58,3 ± 30,3*	80,3 ± 78,8*
	Кровь живых лиц		
	0 (n = 6)	< 3,5 (n = 90)	> 3,5 (n = 59)
АлАТ, Е/л	15,8 ± 1,01**	28,1 ± 23,2***	33,1 ± 38,4*
АсАТ, Е/л	31,7 ± 13,7**	51,1 ± 37,8**	64,2 ± 64,1*
ГГТ, Е/л	25,1 ± 2,33	31,9 ± 32,8**	52,9 ± 49,9*

* P < 0,05 по сравнению с контролем

** P < 0,05 при сравнении биохимических показателей крови живых лиц и трупов

Таблица 9 — Сравнение концентрации биохимических параметров при алкогольной интоксикации в сыворотке крови трупов и живых лиц

Показатели	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, ‰		
	Кровь из трупов		
	0 (n = 19)	< 3,5 (n = 6)	> 3,5 (n = 59)
Глюкоза, ммоль/л	3,14 ± 1,49	2,02 ± 1,90	4,59 ± 3,18*
Креатинин, мкмоль/л	132 ± 47,5	149 ± 22,9	184 ± 159*
Альбумин, г/л	61,5 ± 16,7	58,0 ± 18,6	63,6 ± 14,2
Общий белок, г/л	91,5 ± 22,4	104,6 ± 20,8	102,8 ± 24,3
	Кровь живых лиц		
	0 (n = 6)	< 3,5 (n = 90)	> 3,5 (n = 59)
Глюкоза, ммоль/л	2,60 ± 1,13	2,85 ± 1,84	2,57 ± 1,67
Креатинин, мкмоль/л	132 ± 47,5	144 ± 64,1	148 ± 58,9
Альбумин, г/л	39,7 ± 12,5**	39,3 ± 11,0**	41,3 ± 10,4**
Общий белок, г/л	90,4 ± 14,4	85,6 ± 18,7**	84,4 ± 16,5**

* P < 0,05 по сравнению с контролем

** P < 0,05 при сравнении биохимических показателей крови обследуемых лиц и трупов при отсутствии этанола

Полученные результаты позволили сделать следующие **выводы**:

1. Имеются различия в концентрации гормонов сыворотки крови трупов и живых лиц при различной концентрации этилового алкоголя.

2. При определении гормонов в сыворотке крови трупов необходимо учитывать влияние процессов, происходящих в посмертном периоде (повышенный цитолиз, нарушение рецепторов, усиленный катаболизм белков, изменение соотношения воды и форменных элементов крови и т. д.), что может изменять концентрацию исследуемых гормонов. При этом наиболее стабильными молекулами являются стероидные структуры (кортизол)

3. Для определения функции поджелудочной железы рекомендуется определять уровень С-пептида и проинсулина, как более стабильных белковых молекул.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е. В. Васильева [и др.] // Суд.-мед. эксперт. — 2004. — № 2. — С. 23–27.
2. Зороастров, О. М. Критерии диагностики острого отравления этиловым алкоголем как причины смерти / О. М. Зороастров // Суд.-мед. эксперт. — 2005. — № 3. — С. 16–18.
3. Чвалун, А. В. Биохимические показатели недостаточности печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем / А. В. Чвалун // Суд.-мед.эксперт. — 1987. — № 1. — С. 44–46.
4. Аль-Турки Али Али. Влияние этанола на специфичность биохимических исследований в сыворотке крови: сб. матер.VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностике Республики Беларусь «Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке» / Аль-Турки Али Али, Е. О. Данченко. — Мн., 2007. — С. 37–39.
5. Латенков, В. П. Биоритмы и алкоголь / В. П. Латенков, Г. Д. Губин. — Новосибирск: Наука, 1987. — 173 с.
6. Чистова, Т. И. О диагностическом значении количественного содержания гликогена в тканях трупа при некоторых видах смерти / Т. И. Чистова // Суд.-мед. эксперт. — 1990. — № 1. — С. 30–33.

Поступила 17.02.2009

УДК 616.72-002.772:616.891.-009

**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И РАССТРОЙСТВА ТРЕВОЖНОГО РЯДА
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****Л. А. Гавриленко****Гомельский государственный медицинский университет**

Проводилась оценка выраженности болевого синдрома, уровней личностной и реактивной тревожности у пациентов с ревматоидным артритом по визуальной аналоговой шкале, опросникам Мак-Гилла, Спилбергера. Выявлено большое количество корреляционных взаимосвязей между полученными значениями, что свидетельствует о взаимовлиянии хронического болевого синдрома и расстройств тревожного ряда у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хронический болевой синдром, реактивная тревожность, личностная тревожность.

**PAIN SYNDROME AND ANXIETIES IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****L. A. Gavrilenko****Gomel State Medical University**

Manifestations of pain syndrome, rates of personal and reactive anxiety at patients with rheumatoid arthritis have been appraised according to the visual and similar scale and Mc-Gill's and Spielberger's questionnaires.

A great amount of correlated interconnections in received findings have been found out and this confirms the interference of chronic pain syndrome and anxious row disorder at patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic pain syndrome, reactive anxiety, personal anxiety.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся синовиитом, симметрично поражающим периферические суставы [1]. Болевой синдром при РА носит характер персистирующего, длительно существующего, и требует каждодневного приема обезболивающих препаратов (в подавляющем большинстве случаев — нестероидных противовоспалительных средств, НПВС) на протяжении многих лет, десятилетий, а порой — и всей жизни пациента [2].

Персистенция болевого синдрома сопровождается эмоциональными изменениями, и прежде всего, формированием расстройств тревожного ряда [3]. Согласно Bonica J. J. (2000), хронический болевой синдром при РА может рассматриваться как самостоятельное заболевание с первичным процессом в суставах и вторичной дисфункцией в периферической и центральной нервной системе при участии личностно-психологических механизмов [4].

Цель работы: оценка выраженности болевого синдрома, уровней личностной и реактивной тревожности у пациентов с РА с помощью визуальной аналоговой шкалы, опросников Мак-Гилла, Спилбергера и их корреляционных взаимоотношений.

Материал и метод

Обследовано 50 пациентов с суставной формой РА в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — $48,6 \pm 8,89$ года). Большинство из них составили женщины (80 %). 39 больных (78 %) являлись серопозитивными, 11 (22 %) —

серонегативными. У 22 пациентов (44%) из числа обследованных была верифицирована 1 степень общей воспалительной активности, у 19 (38 %) — 2, у 9 пробандов (18 %) — максимальная, 3 степень. В 46 % случаев (23 пациента) была диагностирована 2 стадия развития РА (по Штейнброкеру), в 34 % случаев (17 обследованных) — 3 и лишь у 20 % (10 больных РА) — 4 рентгенологическая стадия. 1 стадия развития, характеризующаяся наличием около-суставного остеопороза, не была зарегистрирована ни в одном из случаев. Диагноз РА выставлялся на основании критериев American College of Rheumatology (ACR), 1986 г.

Оценка болевого синдрома при поступлении в стационар проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и болевого опросника Мак-Гилла. ВАШ, используемая для количественной оценки интенсивности боли, представляет собой прямую линию длиной 10 см. Ее начало соответствует отсутствию боли, а конечная точка отражает невыносимую боль. Расстояние от начала линии до отметки, сделанной пациентом и соответствующей интенсивности испытываемых им болевых ощущений, измерялось в сантиметрах. Каждый сантиметр соответствовал 1 баллу.

Болевой опросник Мак-Гилла включал три шкалы. Используемые в опроснике термины (дескрипторы), отражающие качественные особенности боли, разделены на 20 подклассов. Подклассы образовали три основных класса: сенсорную, аффективную и эвалюативную шкалы. Дескрипторы сенсорной шкалы (1–13 подклассы)

характеризуют боль в терминах механического или термического воздействия, изменения пространственных или временных параметров. Аффективная шкала (14–19 подклассы) отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений. Эвалюативная шкала (20 подкласс) состоит из 5 дескрипторов, выражающих субъективную оценку интенсивности боли пациентом.

Методика оценки шкал болевого опросника Мак-Гилла представлена определением числового и рангового индексов боли. Исключение составила эвалюативная шкала, имеющая только ранг.

Для определения уровня ситуационной и личностной тревожности у всех обследованных при поступлении в стационар использовался опросник Спилберга в модификации Ю. Л. Ханина. Полученные результаты трактовались следующим образом: до 30 баллов — низкий уровень тревожности, 31–45 баллов соответствовали умеренному, а свыше 45 баллов — высокому уровню тревожности.

Проводимое лечение включало базисную терапию метотрексатом в дозе от 7,5 до 15 мг/нед. и симптоматические средства (нимесулид — 200 мг/сут.).

Таблица 1 — Количественная характеристика болевого синдрома у пациентов с РА по опроснику Мак-Гилла

Шкала опросника	Сенсорная	Аффективная	Эвалюативная
Индекс	8,44 ± 4,23	4,52 ± 1,5	—
Ранг	19,58 ± 11,53*	8,94 ± 3,47*	3,02 ± 0,91*

* Различия между шкалами достоверны ($p < 0,0001$)

Между значениями ВАШ и индексами сенсорной и аффективной шкал опросника Мак-Гилла отмечена статистически достоверная корреляционная взаимосвязь (значения Кендалл-тау составили 0,25 и 0,21 соответственно; $p = 0,01$ и $p = 0,03$), свидетельствующая о содружественном возрастании уровня соматической перцепции, эмоционально-аффективного восприятия боли и ее интенсивности. Значения ВАШ и ранг эвалюативной шкалы также имеют прямую корреляционную взаимосвязь слабой силы (Кендалл-тау — 0,31; $p = 0,002$), т. е. при возрастании интенсивности болевого синдрома (количественная составляющая) увеличивается значимость соответствующего дескриптора (качественная составляющая).

Наличие хронического персистирующего болевого синдрома у пациентов с РА способствует формированию (и (или) усугублению уже существующих) расстройств тревожного ряда. Это находит отражение в жалобах пациентов на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, плохой сон, неустойчивость настроения. Так, значения реактивной тревожно-

Статистическая обработка результатов осуществлялась в пакете программы «Statistica» 6.0 с определением средних значений (M), стандартного отклонения (σ). Для сравнения средних значений полученных величин использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H). С целью оценки направленности изменения значений ситуационной и личностной тревожности проводился коробочный анализ. Для верификации корреляционных взаимосвязей применялся коэффициент Кендалл-тау.

Результаты и их обсуждение

Средние значения интенсивности болевого синдрома по ВАШ составили $6,7 \pm 1,83$ балла. Более половины респондентов (60 %) оценили испытываемую боль в диапазоне от 4 до 7 баллов, т. е. как умеренную. Примерно треть обследованных (34 %) отметили на предложенной шкале точку на расстоянии от 8 до 10 см, что соответствовало сильной боли, и у минимального числа пациентов (6 %) выраженность боли соотносилась с 1–3 см шкалы (слабая).

При анализе значений шкал опросника Мак-Гилла в структуре болевого синдрома у пациентов с РА выявлено статистически значимое преобладание показателей сенсорной шкалы ($H = 83,82$; $p < 0,0001$) (таблица 1).

сти составили $37,64 \pm 8,67$ баллов, личностной — $52,64 \pm 7,59$ баллов (рисунок 1).

Структура личностной тревожности была представлена в большинстве случаев высокими значениями (84 % пациентов), тогда как реактивная тревожность — умеренными (64 %) (рисунок 2). Минимальное количество респондентов имели, соответственно, нормальные значения анализируемых показателей (2 %; 18 %).

Между значениями реактивной, личностной тревожности и показателями сенсорной, аффективной шкал болевого опросника Мак-Гилла зарегистрированы многочисленные статистически достоверные корреляционные взаимосвязи слабой силы (таблица 2).

Наличие положительных корреляционных отношений отражает потенцирующее взаимовлияние тревожных и эмоционально-аффективных расстройств у больных РА. В связи с этим выявленный нами исходно высокий уровень личностной тревожности можно рассматривать в качестве одного из важнейших предрасполагающих факторов для формирования типичного для РА хронического болевого синдрома.

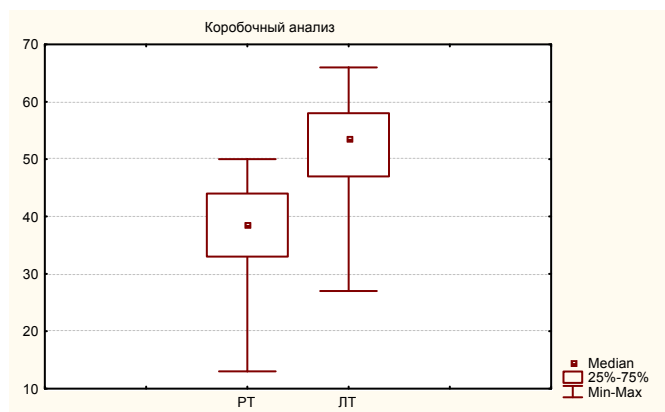


Рисунок 1 — Коробочный анализ реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности у пациентов с РА (опросник Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина)

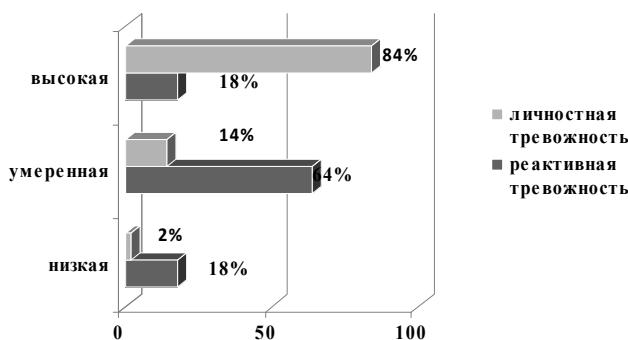


Рисунок 2 — Структура реактивной и личностной тревожности у пациентов с РА (опросник Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина)

Таблица 2 — Корреляционные взаимосвязи уровней тревожности и показателей сенсорной, аффективной шкал болевого опросника Мак-Гилла

Тревожность	Коэффициент Кендалл-тау			
	сенсорная шкала		аффективная шкала	
	индекс	ранг	индекс	ранг
Реактивная	0,21 p = 0,03	0,22 p = 0,027	0,23 p = 0,017	0,26 p = 0,008
Личностная	0,24 p = 0,013	0,28 p = 0,005	0,30 p = 0,002	0,20 p = 0,042

Примечание: Значения достоверны при $p < 0,05$

Исследованиями Кукушкина М. Л. (2003) показано, что хронический болевой синдром при РА представляет собой комплекс сложных субъективных ощущений, эмоциональных и поведенческих реакций, обусловленный морфофункциональными изменениями на разных уровнях ноцицептивной системы [5]. Baker P. J. (1999) в хронизации суставных болей особое значение придает психологическим факторам [6]. Согласно последним литературным данным (Fejer A. M., Herbison P., Williamson A. M. et al, 2000), самым частым эмоциональным нарушением, сочетающимся с хронической болью, является тревога [7].

Единого мнения о причинно-следственных взаимоотношениях между персистирующим болевым синдромом при РА и тревожными расстройствами не существует. Наибольшее распространение получили следующие гипотезы

(Григорьева В.Н., 2004): боль представляет собой вариант психического (соматоформного) расстройства; тревога облегчает возникновение боли (концепция «шрама»); боль вызывает тревогу или облегчает условия для ее возникновения; тревога и хроническая боль сосуществуют, имея общую нейробиологическую основу [8].

Stein D., Lorer B. (2005) отмечают многогранность тревоги, выделяя аффективные (эмоциональные, вегетативно-соматические) и сенсорные составляющие [9]. Обращает на себя внимание общность компонентов тревожных расстройств и хронического болевого синдрома (сенсорный, эмоционально-аффективный) у пациентов с РА, что может свидетельствовать о наличии сходных патогенетических механизмов формирования обоих патологических состояний.

Суставная боль при ревматоидном артрите преимущественно монотонная, тупая, «ноюще-

го» характера, нередко сочетается с эмоциональными расстройствами, вегетативными нарушениями [10]. Она ограничивает активность пациентов, приводя к физическому дискомфорту, нарушению жизненных планов, изменению сложившихся взаимоотношений в семье и на работе, зависимости от окружающих либо социальной изоляции [8]. Как результат действия перечисленных факторов неизбежно формируется дезадаптация больного в окружающей действительности [11]. Низкие адаптационные возможности человека, не позволяющие ему устранить негативные изменения либо самому устранить от них, способствуют развитию эмоционального стресса, стабилизатором которого является персистирующий болевой синдром [12].

Известно, что в результате длительного воздействия факторов воспаления истощается резерв адаптационно-компенсаторных реакций в лимфоцитах крови больных РА (Исламов Б. И., Фунтиков В. А., 2002). Одной из таких реакций является индукция синтеза стресс белков, или белков теплового шока (БТШ). Стресс белки выполняют в клетках общую биологическую функцию: индуцируясь на неблагоприятные (стрессовые) воздействия окружающей среды, синтез БТШ обеспечивает один из механизмов адекватной неспецифической клеточной защиты, стабилизируя ДНК-белковые комплексы и препятствуя агрегации внутриклеточных белков [13]. Исследования Фунтикова В. А. (2005) свидетельствуют о том, что низкая индукция синтеза БТШ встречается при аутоиммунной патологии и имеет взаимосвязь с выраженностью болевого синдрома при РА.

Таким образом, наличие расстройств тревожного ряда можно считать характерной особенностью пациентов с РА. Одно из объяснений высокой коморбидности обоих патологических состояний, вероятно, следует искать, анализируя проблему на патогенетическом уровне, а именно: истощение синтеза БТШ у больных РА на фоне расстройств тревожного ряда и болевого синдрома, способствующих развитию хронического эмоционально-психического стресса и дезадаптации.

Выводы

1. Оценка болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом по визуальной ана-

логовой шкале и опроснику Мак-Гилла выявила преобладание боли умеренной интенсивности ($6,7 \pm 1,83$ балла) с превалированием ее сенсорного компонента ($N = 83,82$; $p < 0,0001$).

2. У больных ревматоидным артритом верифицированы тревожные расстройства в виде высокой личностной ($52,64 \pm 7,59$ баллов; 84 %) и умеренной реактивной ($37,64 \pm 8,67$ баллов; 64 %) тревожности.

3. Наличие большого количества положительных корреляционных взаимосвязей между значениями реактивной и личностной тревожности и показателями шкал болевого опросника Мак-Гилла свидетельствует о взаимовлиянии хронического болевого синдрома и расстройств тревожного ряда у пациентов с ревматоидным артритом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонов, Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 573–577.
2. Rainsford, K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus / K. Rainsford // *Curr Med Res Opin.* — 2006. — № 22 (6). — P. 1161–1170.
3. Кукушкин, М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
4. Bonica, J. J. Definitions and taxonomy of pain / J. J. Bonica // *The Management of Pain.* — 2000. — Vol. 1. — P. 18.
5. Кукушкин, М. Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов / М. Л. Кукушкин // *Боль.* — 2003. — № 1. — С. 5–12.
6. Baker, P. J. Back pain: the importance of management within the community / P. J. Baker // *The Journal of Orthopaedic Medicine.* — 1999. — Vol. 21, № 2. — P. 58–64.
7. The role of physical and psychological factors in occupational low back pain: a prospective cohort study / A. M. Feyer [et al.] // *Occup. Environ. Med.* — 2000. — Vol. 57, № 2. — P. 116–120.
8. Григорьева, В. Н. Хронические боли в спине. Психологические особенности пациентов. Возможности психотерапии / В. Н. Григорьева // *Боль.* — 2004. — № 3. — С. 2–12.
9. Stein, D. Evidence Psychopharmacology / D. Stein, B. Lorier, St. Stahl. — Cambridge etc: Cambridge University, 2005. — 362 p.
10. Уланова, Е. А. Ревматоидный артрит: избранные вопросы клиники, диагностики и лечения / Е. А. Уланова. — Витебск, 2001. — 166 с.
11. Никифоров, А. С. Клиническая неврология: в 3 т. / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев. — М.: Медицина, 2002.
12. Лапин, И. П. Стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия / И. П. Лапин. — СПб.: ДЕАН, 2004. — 224 с.
13. Регуляция антиоксидантной системы лимфоцитов при ревматоидном артрите с помощью биорезонансной терапии / Б. И. Исламов [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2002. — Т. 134, № 9. — С. 287–290.

Поступила 14.12.2008

УДК 616.24-002.5:616.98:578.828NIV-07

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ

И. А. Разуванова¹, Е. Л. Красавцев¹, В. Н. Бондаренко¹,
Е. И. Козорез¹, О. Л. Тумаш¹, М. Э. Терешкова²

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельская областная инфекционная клиническая больница

В статье представлен случай ранней диагностики милиарного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированной пациентки с помощью метода расчета линейных дискриминационных функций, подтвержденный на компьютерной томографии органов грудной клетки.

Ключевые слова: метод расчета линейных дискриминационных функций, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция.

**THE USE OF DISCRIMINANT ANALYSIS
FOR TB DIAGNOSTICS IN HIV-INFECTED PATIENT****I. A. Razuvanova¹, E. L. Krasavtsev¹, V. N. Bondarenko¹,
E. I. Kozorez¹, O. L. Tumash¹, M. E. Tereshkova²**¹The Gomel State Medical University²The Gomel Regional Infectious Clinical Hospital

In article the case of early diagnostics of pulmonary miliar tuberculosis in HIV-infected female patient by means of linear discrimination functions calculation method, confirmed by computer tomography of thorax is presented.

Key words: linear discrimination functions calculation method, pulmonary tuberculosis, HIV-infection.

Туберкулез является наиболее частым оппортунистическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных лиц в Беларуси, который на поздних стадиях поражает более чем 50 % больных [1]. К 01.01.2008 г. на диспансерном учете в Республике Беларусь с активным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом находилось 753 человека, в 2007 г. умерло 58,4 % больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [1]. В настоящее время ВИЧ/ СПИД являются самой распространенной причиной смерти среди молодых трудоспособных людей, и туберкулез при этом играет главную роль. По оценкам ВОЗ, в мире 13 % смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены туберкулезом. В 2005–2007 гг. в России ведущее место среди оппортунистических заболеваний занимал туберкулез, являющийся причиной смерти более 50 % больных [2–6]. По данным Росстата, в 2005 г. у 6505 человек были поздние стадии ВИЧ-инфекции, из них туберкулезом страдали 58 %, и среди 1814 умерших от ВИЧ-инфекции причиной смерти туберкулез был в 63,4 %. Наряду с туберкулезом также регистрировалась в числе ведущих вторичных заболеваний ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз, тяжелые кандидозные поражения, в течение 3 последних лет пневмоцистная пневмония [2, 3, 4, 7].

Клиническая картина и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от стадии ВИЧ инфекции и определяются глубиной Т-клеточного иммунодефицита.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции при отсутствии выраженного иммунодефицита туберкулез протекает без особенностей и эффективность его лечения существенно не отличается от таковой у неинфицированных ВИЧ граждан.

В стадии первичных проявлений, протекающей в форме острой инфекции, у лиц уже больных туберкулезом, может происходить его обострение, но диагностика и лечение туберкулеза в этот период не вызывают особых сложностей по сравнению с таковым у неинфицированных ВИЧ. В случае выраженного иммунодефицита у лиц, уже больных туберкулезом, может происходить диссеминация про-

цесса, что нередко приводит к генерализации туберкулеза и смертельному исходу.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции в структуре форм туберкулеза преобладали диссеминированные процессы и туберкулез внутригрудных лимфоузлов. У 36 % больных имеет место генерализация процесса. Снижение экссудативно-пролиферативных процессов приводит к тому, что полость распада рентгенологически определяется в 25 % случаях. Туберкулиновые пробы положительны только в 6,7 % случаев. Из-за изменения иммунопатогенеза туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита верификация диагноза вызывает затруднения. По этой причине, одной из важнейших задач является разработка новых методов ранней диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных. На кафедре фтизиопульмонологии Гомельского государственного медицинского университета разработана инструкция «Формирование групп риска по развитию туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных», которую мы успешно использовали для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированной пациентки.

В Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу 12.08.08 г. поступила больная З., 37 лет, с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, слабость, недомогание, снижение аппетита, снижение массы тела, покашливание. ВИЧ-инфекция была выявлена в 2001 г. Предполагаемый путь инфицирования — половой. В анамнезе — редкие ОРВИ, хронический вирусный гепатит С. На диспансерном учете не состояла, в консультативно-диспансерном кабинете ГОИКБ ранее не наблюдалась. При опросе выявлено, что в течение последних 6 месяцев периодически повышается температура до фебрильных цифр, снизился вес на 10 кг (более 10 % от массы тела), 2 недели назад лечилась амбулаторно по поводу бронхита, принимала антибиотики. Объективно: состояние средней степени тяжести за счет интоксикации, температура тела 37,5 °С, пониженного питания. Кожные покровы бледные, чистые, избыточно влажные. Слизистые ротоглотки, полости рта бледно-розовые, на слизистой щек — белесоватый налет. Заднешейные, подмышеч-

ные, паховые лимфоузлы до 1,5–2 см в диаметре, плотные, безболезненные, неспянные с окружающей клетчаткой и кожей. Подчелюстные лимфоузлы с двух сторон до 3–3,5 см, плотные, неспянные с окружающей клетчаткой и кожей, безболезненные при пальпации. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 96 в минуту, ЧСС — 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 3 см, край плотно-эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в сутки, коричневого цвета, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая. Менингеальные симптомы отрицательные.

Общий анализ крови от 13.08.08 г.: эритроциты — $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 106 г/л, лейкоциты — $3,4 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2 %, палочкоядерные — 12 %, сегментоядерные — 58 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 2 %, СОЭ — 64 мм/ч. В толстой капле крови малярийный плазмодий не обнаружен.

Биохимический анализ крови от 14.08.08 г.: билирубин — 7,11 мкмоль/л, тимоловая проба — 18,7 S-N единиц, АЛТ — 0,67 мккат/л, АСТ — 0,52 мккат/л, щелочная фосфатаза — 117,8 единиц, γ -ГТП — 15,05 единиц, α -амилаза — 27,4 мг/с.л, β -липопротеиды — 39,0 условных единиц, общий белок — 87,6 г/л, альбумины — 40,13 %, глобулины: α_1 — 6,63 %, α_2 — 10,17 %, β — 10,82 %, γ — 34,24 %, мочевины — 6,5 ммоль/л.

Кровь на маркеры вирусных гепатитов от 20.08.08 г. — HbsAg — отрицательный, анти HCVtot — положительный.

Бактериологический посев крови на стерильность и гемокультуру от 20.08.08 г. — отрицательный.

Общий анализ мочи от 15.08.08 г. и моча по Нечипоренко от 20.08.08 г. — без патологии.

Рентгенография органов грудной клетки от 1.08.08 г. — сердце и легкие в норме.

УЗИ органов брюшной полости от 15.08.08 г. — признаки хронического гепатита. Увеличение мезентериальных лимфоузлов. Умеренная спленомегалия.

КТ органов брюшной полости от 7.08.08 г. — лимфоаденопатия неустановленной этиологии, спленомегалия.

Больной был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, III стадия (по классификации ВОЗ, 2002): генерализованная лимфоаденопатия, орофарингеальный кандидоз, периодическая фебрильная лихорадка.

Консультирована онкологом 20.08.08 г. Заключение: лимфоаденопатия неуточненного генеза. Взята биопсия подчелюстных лимфоузлов. В цитогамме незначительное количество лимфоидных клеток.

Получала лечение: цефазолин (по 1,0 г 4 раза в сутки), ко-тримаксазол-480 (по 2 таблетки 2 раза в сутки), офлоксацин, флуконазол в обычных терапевтических дозах. Температура нормализовалась, самочувствие улучшилось, подчелюстные лимфоузлы уменьшились до 2,0 см. Больная была выписана.

В течение 2 месяцев сохранялась слабость, недомогание, субфебрильная температура. Больная не набирала вес. Амбулаторно не лечилась.

12.10.08 г. температура повысилась до 40 °С, появилась боль в правой поясничной области, выраженная слабость, потливость, головная боль, головокружение, усилился кашель. 16.10.08 г. госпитализирована в ГОИКБ в тяжелом состоянии за счет симптомов интоксикации и болевого синдрома.

Общий анализ крови от 17.10.08 г.: эритроциты — $3,23 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 85 г/л, лейкоциты — $5,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 87 %, лимфоциты — 2 %, моноциты — 1 %, СОЭ — 64 мм/ч. Тромбоциты — $184 \times 10^9/л$. Гипохромия, анизцитоз эритроцитов.

Биохимический анализ крови от 17.08.08 г.: билирубин — 6,95 мкмоль/л, тимоловая проба — 14,9 S-N единиц, АЛТ — 0,44 мккат/л, АСТ — 0,55 мккат/л, γ -ГТП — 25,5 единиц, α -амилаза — 15,8 мг/с.л, β -липопротеиды — 31,0 условных единиц, общий белок — 68,7 г/л, мочевины — 9,4 ммоль/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 20.10.08 г.: мутная, белок — 0,58 г/л, сахара нет, лейкоциты 12–15 в поле зрения, эритроциты 15–20 в поле зрения, зернистых цилиндров 6–7 в поле зрения, слизь ++.

Бактериологический посев крови на стерильность и гемокультуру от 13.10.08 г. — отрицательный.

CD4 от 09.10.08 г. — 55 кл/мкл.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 20.10.08: признаки острого пиелонефрита справа. Лимфоаденопатия.

Рентгенограмма органов грудной клетки 17.10.08: лимфоаденопатия. Нельзя исключить милиарный туберкулез легких.

Консультирована урологом 20.10.08 г.: данных за острую урологическую патологию нет.

Получала цефотаксим внутримышечно по 1,0 г 4 раза в сутки, ко-тримаксазол-480 по 2 таблетки 2 раза в сутки, флуконазол по 200 мг/сут., жаропонижающие, инфузионную дезинтоксикационную терапию. Сохранялась лихорадка до 40 °С, сильная слабость, головная боль, боль в правой поясничной области, оставались увеличенные лимфоузлы. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии, данных рентгенограммы органов грудной клетки предположили туберкулез легких, лимфоузлов.

Для расчета вероятности развития туберкулеза у пациентки была использована инст-

рукция «Формирование групп риска по развитию туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных», разработанная ассистентом кафедры фтизиопульмонологии Гомельского государственного медицинского университета Бондаренко В. Н. и заведующим этой кафедрой, к.м.н., доцентом Рузановым Д. Ю. На первом этапе определили, входит ли больная в группу риска по развитию туберкулеза. Приводим формулы расчета риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.

Туберкулез разовьется = 23,8(стадия ВИЧ-инфекции) + 6,98(степень иммуносупрессии) + 3,65 (возраст больного) + 9,74 (тюремное заключение) + 3,97(место проживания) + 5,38 (наркомания в настоящее время) + (алкоголизм в настоящее время) – 63,12.

Туберкулез не разовьется = 13,23(стадия ВИЧ-инфекции) + 0,77(степень иммуносупрессии) + 2,15 (возраст больного) + 6,98 (тюремное заключение) + 1,69 (место проживания) — 0,01 (наркомания в настоящее время) + 1,37 (алкоголизм в настоящее время) – 20,0.

У больной: туберкулез разовьется = 168,24 > туберкулез не разовьется = 89,24, это говорит о высоком риске развития туберкулеза.

На втором этапе определяется наиболее вероятная форма туберкулеза.

Все формы туберкулеза разделены на 3 группы:

Группа 1 — локальные формы туберкулеза легких (очаговый, ограниченный инфильтративный, туберкулема, кавернозный, ограниченный фибринозно-кавернозный).

Группа 2 — остро прогрессирующие формы туберкулеза легких (казеозная пневмония, диссеминированный, легочной вариант милиарного туберкулеза).

Группа 3 — формы туберкулеза с мультиорганным поражением (милиарный туберкулез с поражением нескольких органов, внелегочной туберкулез).

Группа 1 = 50,27 [кол-во лейкоцитов] + 7,72 [ВИЧ-кахекия] – 51,37 [кол-во эритроцитов] + 9,78[гемоглобин] – 2,46 [кол-во CD4] + 0,02 [кол-во лимфоцитов] – 374,48.

Группа 2 = 45,37[кол-во лейкоцитов] +7,83 [ВИЧ-кахекия] – 25,50 [кол-во эритроцитов] +

9,29 [гемоглобин] – 2,55 [кол-во CD4] + 0,01 [кол-во лимфоцитов] – 367,28.

Группа 3 = 49,62 [кол-во лейкоцитов] + 4,71 [ВИЧ-кахекия] – 35,0 [кол-во эритроцитов] + 9,89 [гемоглобин] – 2,71 [кол-во CD4] + 0,00 [кол-во лимфоцитов] – 364,67.

При расчете предполагаемой формы туберкулеза получены следующие данные: группа 1 = 434,47 < группа 2 = 452,58 < группа 3 = 486, 54, т. е., у больной риск возникновения туберкулеза с мультиорганным поражением.

21.10.08 г. консультирована фтизиатрами. Заключение консилиума фтизиаров: на момент осмотра данных за туберкулез не выявлено. Через 2 дня проведено КТ грудной клетки. Заключение: милиарный туберкулез легких. Больная переведена в Гомельскую областную клиническую больницу для специфического лечения.

Таким образом, туберкулез у больной диагностирован по расчетам линейных дискриминационных функций раньше, чем появились другие доказательства этой инфекции. Этот метод не имеет побочных действий, не требует сложных дорогостоящих способов обследования, позволяет значительно повысить эффективность диагностики у ВИЧ-инфицированных лиц при подозрении на туберкулез.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бондаренко, В. Н. Формирование групп риска по развитию туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных / В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов // Инструкция по применению. — Гомель, 2008.
2. ВИЧ-инфекция клиника, диагностика, лечение / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
3. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова [и др.]; под общ. ред. А. Г. Рахмановой. — СПб.: Питер, 2004. — 696 с.
4. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 20–24.
5. Течение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова [и др.] // Терапевтический архив. — 2002. — № 11. — С. 46–49.
6. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А. Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.
7. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией / Т. Н. Ермак [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 34–38.

Поступила 05.02.2009

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.37-002-092.9.001.57(047)

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТА

С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Обобщены хирургические методы моделирования острого и хронического панкреатита, дана его критическая оценка. Предложен оригинальный травматический способ воспроизведения экспериментального

панкреатита, в основу которого положено локальное холодное воздействие на поджелудочную железу белой крысы с помощью криохирургического комплекса КСН 3А/В. Работу проводили с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Охлаждение выполнялось интраоперационно, путем непосредственного соприкосновения криохирургического наконечника с тканью железы.

Установлены особенности морфологических изменений в зависимости от температуры охлаждения. Предложенная травматическая модель острого и хронического панкреатита дает возможность изучить механизмы возникновения данной патологии и апробировать способы лечения.

Ключевые слова: экспериментальная модель, острый и хронический панкреатит, белая крыса.

TRAUMATIC MODEL OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

S. V. Doroshkevich, E. Yu. Doroshkevich

Gomel State Medical University

Surgical methods of modeling of cysts of the acute and chronic pancreases are generalized, the critical estimation is given. The original traumatic way of reproduction of the experimental pancreas, where the basis is the local cold influence on the pancreas of white rat with the help of cryosurgical complex КСН 3А/В is offered. The work was done with the observance of the rules stipulated by the European Commission on supervision of carrying out laboratory and other experiments with participation of experimental animals of different kinds.

Cooling was carried out intraoperatively, by the direct contact of the cryosurgical tip with the tissue of the pancreas.

The features of morphological changes, depending on the cooling temperature are established. The offered traumatic model of acute and chronic pancreas gives an opportunity to study mechanisms of the origin of the pathology and to approve the ways of the treatment.

Key words: experimental model, acute and chronic pancreas, white rat.

Введение

Проблема острого панкреатита чрезвычайно актуальна, что определяется многообразием его форм, тяжестью течения, трудностью диагностики, отсутствием единства взглядов на способы лечения и еще достаточно высокой смертностью при этом заболевании. Исходя из этого изучение вопросов этиологии, патогенеза и лечения острого и хронического панкреатитов представляет одну из важных задач медицины.

Для решения этих важных проблем большое значение имеют экспериментальные исследования, которые позволяют раскрыть сущность патогенеза и обосновать этапы развития заболевания. Это привело к появлению большого количества экспериментальных моделей.

В настоящее время все известные модели острого панкреатита разделяют на четыре группы [1]: 1) каналикулярно-гипертензионные; 2) сосудисто-аллергические; 3) травматические; 4) токсико-инфекционные.

Каналикулярно-гипертензионные модели острого панкреатита предусматривают легирование главного выводного протока. При этом в начальной стадии возникает отек поджелудочной железы, отождествляемый с интерстициальным панкреатитом. Наблюдается лейкоцитарная инфильтрация и дезорганизация ацинусов, изменяется субмикроскопическое строение ацинарных клеток, значительно увеличивается концентрация панкреатических ферментов в сы-

воротке. Эти явления особенно выражены при одновременной стимуляции секреции. При дальнейшем течении процесса происходит атрофия ацинарного эпителия, образование эпителиальных трубок, значительное развитие соединительной ткани. Однако подобные изменения не аналогичны хроническому панкреатиту человека.

Перевязку панкреатического протока обычным способом нельзя производить у крыс, так как у них протоки отдельных участков поджелудочной железы самостоятельно впадают в общий желчный проток. Вместе с тем, часто задача эксперимента требует использования мелких лабораторных животных: изучение эффективности терапии, серийные морфологические исследования и др.

Сосудистые модели острого панкреатита относительно сложны для воспроизведения. Это связано с тем, что перевязка экстраорганных сосудов поджелудочной железы очень редко сопровождается развитием острого панкреатита. Необходима окклюзия мелких интраорганных артерий. Межартериальные анастомозы в паренхиме железы функционально неполноценны и при их окклюзии, особенно множественной, появляются мелкоочаговые ишемические некрозы, служащие основой деструктивного панкреатита. Окклюзия экстраорганных и магистральных артерий или вен к развитию острого панкреатита не приводят. Только одномоментная их перевязка сопровождается острой ишемией с последующим тотальным некрозом.

Ю. Г. Бойко [2] моделировал острый панкреатит путем проведения быстро наступающей, проходящей ишемии ткани поджелудочной железы кошки, вызванной спазмом сосудов. Это достигается путем инъекции 0,1 % раствора адреналина по ходу артерий железы по типу ползучего инфильтрата. Спазм мелких артерий и заметное сужение крупных ветвей вызывал очаговые некрозы. Очаги некробиоза и некроза не имели отчетливой границы и захватывали группы долек.

Аллергические модели острого панкреатита основаны на воспроизведении местного феномена Артюса или Санарелли-Шварцманна.

В настоящее время считают, что иммунизация животного тканевыми антигенами или введение панкреатоцитотоксических сывороток без дополнительных воздействий вызывает в железе лишь хронический процесс. Кроме того, эти модели не позволяют объяснить большинство клинических проявлений и требуют более длительного времени.

М. Н. Молоденков [3] моделировал острый панкреатит следующим образом. Четырехкратно проводилась сенсibilизация кроликов нормальной лошадиной сывороткой с интервалом в 5 дней. Затем накладывали лигатуру на поджелудочную железу, перетягивая на пуговчатом зонде ее протоки у места впадения в двенадцатиперстную кишку или же в средней ее трети. Через два-три дня после начала эксперимента были обнаружены изменения, характерные для острого панкреатита (отек, геморрагический выпот, кровоизлияния). По мнению автора, наложение на железу лигатуры, явилось разрешающим фактором.

Токсико-инфекционные модели предусматривают введение в протоки или (и) паренхиму поджелудочной железы желчи, бактерий, оливкового масла, скипидара, спирта, ферментов, токсинов и т. д. Эти способы пригодны для работы на мелких лабораторных животных и вызывают тяжелые поражения поджелудочной железы. К отрицательным свойствам этих методов следует отнести неблагоприятные влияния вводимых веществ на другие органы и системы и на весь организм в целом. Это относится, в частности, к этиониновой модели. Синтетическая аминокислота этионин является антиметаболитом метионина, при введении в больших дозах вызывает у животных резкие деструктивные изменения в паренхиматозных органах, в том числе, некроз ацинарных клеток поджелудочной железы, из-за торможения белкового синтеза. Этионин вызывает повреждение не только поджелудочной железы, но также и печени, желудка и слюнных желез.

Травматические модели обладают высокой специфичностью, так как изначально поражается только поджелудочная железа.

Цель исследования

Изучить возможность применения метода локального криовоздействия для моделирования острого и хронического панкреатита.

Материал и метод

Экспериментальные исследования проводились на нелинейных белых крысах весом 160–180 грамм. Работу проводили с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Для локальной гипотермии поджелудочной железы использовали криохирургический комплекс КСН 3А/В, применяемый для местного замораживания тканей. Охлаждение железы осуществляли интраоперационно, путем непосредственного соприкосновения криохирургического наконечника. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Под эфирным наркозом производили срединную лапаротомию, отступив на 1 см от мечевидного отростка по белой линии живота длиной 3 см. В разрез выводили селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой.

Воздействие низких температур осуществлялось в течение 60 секунд. Выбор времени воздействия обусловлен, с одной стороны, теплопроводностью криохирургического наконечника, а с другой — анатомическими параметрами поджелудочной железы крысы.

Использовались температурные режимы: -20°C , -60°C , -100°C , -140°C и -180°C позволяющие в совокупности полно изучить воздействие низких температур в диапазоне отрицательных значений.

Рабочий режим инструмента, а также мгновенную и предельную температуру измеряли с помощью контрольных вкальваемых термометров.

Воздействие температур свыше -180°C не изучалось из-за технических возможностей используемого криохирургического комплекса.

Снижение температуры поджелудочной железы почти до $+5^{\circ}\text{C}$ не оказывает заметного влияния на структуру, отмечено лишь обратимое угнетение экзокринной функции.

Охлажденный участок железы оттаивал в течение 30 секунд, после чего селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой погружали в брюшную полость. Операционную рану ушивали послойно наглухо. Сразу после операции животные получали пищу и питье в неограниченных количествах.

Забой животных во всех сериях проводился путем декапитации. Животных забивали спустя 5, 30 и 60 минут, через 3, 6, 12 и 24 часа, на 3, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 75 и 90 сутки после локальной гипотермии поджелудочной железы.

Результаты и обсуждение

Локальное охлаждение ткани поджелудочной железы в температурных режимах: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 60 секунд вызывает образование ледяного пятна соответственно диаметрам: $3,99 \pm 0,11\text{ мм}$, $5,98 \pm 0,11\text{ мм}$, $8,00 \pm 0,12\text{ мм}$, $9,00 \pm 0,12\text{ мм}$ и $10,02 \pm 0,12\text{ мм}$. Структурные изменения, вызванные криовоздействием, могут быть определены как отечно-геморрагическая форма острого панкреатита. Последовательность развития экспериментального острого панкреатита, вызванного локальным криовоздействием, включает стадии: отечно-геморрагическую; некротическую; расплавления и элиминации; стадию склерозирования и атрофии.

Отечно-геморрагическая стадия (5 мин – 3 часа) характеризуется отеком соединительной ткани железы, дистрофическими изменениями панкреатитов различной степени выраженности и кровоизлияниями.

Морфологические проявления некротической стадии (6–24 часа) заключаются в наличии различной величины участков паренхиматозного некроза при слабо выраженной лейкоцитарной реакции.

На стадии расплавления и элиминации (3–14 сутки) выявляется лейкоцитарная инфильтрация очагов некроза, наблюдается рассасывание некротизированной ткани железы макрофагами, определяется разрастание молодой соединительной ткани.

Стадия склерозирования и атрофии (21–90 сутки) характеризуется пролиферацией соединительной ткани. Вторичная дифференцировка трубчато-эпителиальных структур поджелудочной железы неполноценна и завершается преимущественно атрофией.

Морфологическая картина острого экспериментального панкреатита зависит от температурного режима криовоздействия. Патоморфологические изменения после охлаждения в температурном режиме $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ являются локальными, ограниченными областью криовоздействия и завершаются рубцовой атрофией.

Морфологические изменения после воздействия холодом от -60 до $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ более выражены, что обусловлено увеличением площади криогенного повреждения поджелудочной железы. Локальное криовоздействие в температурном режиме $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к развитию отечно-геморрагической формы острого панкреатита с исходом в хронический панкреатит с явлениями склероза и липоматоза органа. В патологический процесс вовлекается парапанкреатическая клетчатка. Очаги некроза в ней подвергаются лейкоцитарной инфильтрации и рассасыванию. К завершению эксперимента здесь выявляются скопления зрелой соединительной ткани.

Локальная гипотермия в температурных режимах $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ кроме развития острого деструктивного панкреатита, более выраженного при криовоздействии $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$, приводит к формированию распространенных жировых некрозов в парапанкреатической клетчатке. Охлаждение в температурном режиме $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ вызывает геморрагический панкреонекроз, сочетающийся с поражением парапанкреатической клетчатки, клетчатки брыжейки тонкой и толстой кишки и большого сальника. Развитие серозно-геморрагического перитонита приводит к гибели животных на 1–3 суток после начала эксперимента.

В определенной степени аналогичные травматические модели использованы для воспроизведения поражения поджелудочной железы.

Д. Ф. Благовидов и соавторы [4] производили точечную термокоагуляцию паренхимы железы металлической гребенкой. В течение 10–12 дней после эксперимента наблюдалась острая воспалительная реакция тканей поджелудочной железы с переходом в дальнейшем в хроническое воспаление.

Имеется способ моделирования острого панкреатита путем однократного воздействия местного повреждающего фактора, в качестве которого используют субкапсулярное введение в области тела поджелудочной железы 3,0 мл 70 % раствора этилового спирта.

П. С. Симоварян [5] разработал способ моделирования экспериментального панкреатита, основанный на охлаждении поджелудочной железы крыс хлорэтилом. В стерильных условиях под эфирным наркозом выполняли срединную лапаротомию. В разрез выводили селезеночный сегмент поджелудочной железы вместе с сальником и селезенкой. Между средним и указательным пальцами правой руки растягивали сальник и селезеночный сегмент поджелудочной железы. В течение 1,0–1,5 минут проводили охлаждение селезеночного отдела струей хлорэтила с обеих сторон органа. Во время охлаждения температура доходила до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем в течение 30 секунд охлажденный участок полностью оттаивал между пальцами до восстановления температуры и погружали в брюшную полость. Предложенная модель имеет ряд очевидных недостатков. Она не позволяет изучить особенности локальных морфологических изменений в зависимости от температуры охлаждения, а также установить параметры криовоздействия. Предложенная методика не исключает общего и местного химического воздействия хлорэтила.

Указанные модели могут быть использованы в большей степени для изучения эффективности лечения панкреатита и в меньшей мере для исследования отдельных сторон его патогенеза.

Заключение

Модель острого и хронического панкреатита основана на локальном криовоздействии и является удачным воспроизведением поражения поджелудочной железы. С помощью этой модели можно изучать вопросы патогенеза и патоморфологии панкреатитов и добиться различной степени поражения поджелудочной железы. В отличие от представленных моделей, данная модель отличается стабильностью воспроизведения и высокой специфичностью, так как при этом первоначально поражается лишь поджелудочная железа, она позволяет выполнить эксперимент на мелких лабораторных животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шалимов, С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С.А. Шалимов, А.П. Рудзиковский, Л.В. Кейсевич. — М.: Медицина, 1989. — С. 190–205.
2. Бойко, Ю. Г. Патологическая анатомия и патогенез острого панкреатита / Ю. Г. Бойко. — Мн.: Беларусь, 1970. — С. 84–110.
3. Молоденков, М. Н. О патогенезе и лечении острого панкреатита / М. Н. Молоденков // Хирургия. — 1964. — № 11. — С. 72.
4. Благовидов, Д. Ф. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы / Д. Ф. Благовидов, Д. С. Саркисов. — М.: Медицина, 1976. — С. 23–31.
5. Канаян, А. С. Влияние тиосульфата натрия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреатите / А. С. Канаян, П. С. Симаворян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1978. — № 11. — С. 548–552.

Поступила 10.12.2008

УДК (546.173+546.215):612.014+612.111

ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПЕРОКСИНИТРИТОМ АПОПТОЗ ЭРИТРОЦИТОВ

М. Н. Стародубцева

Гомельский государственный медицинский университет

Хотя эритроциты не содержат ядер и митохондрий, необходимых для протекания апоптоза, однако при действии различных факторов у них проявляются черты, характерные для апоптотических процессов. В работе показано, что апоптоз-подобная форма гибели эритроцитов запускается пероксинитритом. Она сопровождается увеличением пассивного потока ионов через эритроцитарные мембраны за счет открытия катионных каналов, включая АТФ-чувствительные K^+ -каналы, и образования дефектов в мембране, а также изменениями в структуре мембранного скелета.

Ключевые слова: эритроциты, апоптоз, пероксинитрит.

PEROXYNITRITE-INDUCED RED BLOOD CELL APOPTOSIS

M. N. Starodubtseva

Gomel State Medical University

Though red blood cells contain no apoptotic organelles like nuclei and mitochondria, under the action of various factors these cells are characterized by many features peculiar to apoptotic cells. In the paper we show that «apoptosis-like» cell death program is triggered by peroxynitrite and is accompanied by the increase in passive ionic flux through red blood cell membrane mainly due to opening the cationic channels including ATP-sensitive K^+ channels and membrane defect formation, as well as by the changes in membrane skeleton structure.

Key words: red blood cells, apoptosis, peroxynitrite.

Введение

Окончание жизненного цикла любой клетки происходит различными путями, наиболее общими из которых считаются апоптоз и некроз [1, 2]. Некроз является формой гибели клеток, которая запускается в клетках со значительными нарушениями, вызванными различными физическими и химическими стимулами. Некроз, как правило, начинается с нарушения способности клетки поддерживать гомеостаз, что ведет к избыточному поступлению в нее молекул воды и ионов, набуханию и лизису внутренних органелл и самой клетки в целом. В большинстве случаев некроз *in vivo* затрагивает группу близлежащих клеток и сопровождается выраженной воспалительной реакцией.

Апоптоз представляет собой форму гибели клетки, посредством которой происходит удаление опасных и ненужных клеток из организма. При апоптозе происходит нарушение транспорта ионов, в основном, ионов Na^+ и K^+ . В результате клетки теряют воду и сжимаются, что приводит к нарушению их контактов с субстратом и с другими клетками. Наблюдаются вздутия на поверхности клеток из-за перестройки структуры цитоскелета и локальные отделения структуры цитоскелета от мембраны клетки. Кроме того, происходит конденсация хроматина и фрагментация ДНК. Образуются апоптотические тельца, содержащие рибосомы, морфологически интактные митохондрии и ядерный материал. *In vivo*, апоптотические тельца быстро распознаются и фагоцитируются макрофагами и

соседними клетками. Апоптоз не сопровождается выраженной воспалительной реакцией. *In vitro*, апоптозные тельца и клеточные фрагменты набухают с течением времени и лизируются в результате «вторичного некроза».

Признанными стимулами для различных форм гибели клеток являются активные формы кислорода и азота, к числу которых относится пероксинитрит. Пероксинитрит синтезируется в организме многими типами клеток (в основном, клетками иммунной системы) в реакции NO с O_2^- . Пероксинитрит вызывает апоптоз клеток эпителия и эндотелия, фоторецепторных клеток, кардиомиоцитов, мышечных клеток, остеобластов, нейронов, астроцитов и клеточных линий (PC12, HL-60, SH-SY5Y клеток нейробластомы), а также некроз эпителиальных, эндотелиальных и мышечных клеток, фибробластов, кардиомиоцитов, макрофагов и клеточных линий U937 и H9C2 [3]. Согласно современным представлениям, пероксинитрит в низких и средних концентрациях способен запускать апоптотическую программу клеточной смерти, в то время как высокие концентрации пероксинитрита вызывают гибель клеток по некротическому пути [4].

До недавнего времени полагали, что эритроцитам не свойственен такой путь гибели клеток, как апоптоз вследствие отсутствия в эритроцитах ядер и митохондрий. Однако исследования последних лет показали, что некоторые механизмы, характерные для апоптоза, имеют место и в случае эритроцитов. Апоптоз-подобная форма гибели эритроцитов была названа эриптозом [5].

Целью работы является анализ эриптоза, как особой программы гибели эритроцитов, вызванной пероксинитритом.

Материал и метод

Синтез пероксинитрита

Пероксинитрит синтезировали методом, описанным Векман с соавторами, с небольшими модификациями [6]. Охлажденный раствор 1,2 М NaNO_2 смешивали с закисленным с помощью HNO_3 охлажденным раствором 1,2 М H_2O_2 . Полученную смесь быстро защелачивали с помощью NaOH (концентрация в растворе — 0,5 М). Затем раствор пропускали сквозь гранулированный MnO_2 и замораживали при температуре -20°C в течение семи дней. Концентрацию пероксинитрита в 1 М NaOH растворе определяли непосредственно перед опытом по поглощению света на длине волны 302 нм ($\epsilon_{302\text{nm}} = 1670 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Кровь и растворы

В работе использовали венозную кровь добровольцев, стабилизированную гепарином. Образцы крови хранили при 4°C не более 72 часов. В работе использовали буферный раствор следующего состава: 100 мМ NaCl , 50 мМ $\text{Na}_2\text{HPO}_4/$

NaH_2PO_4 (pH 7,4 при 37°C). Для получения буферного раствора, свободного от хлорида, NaCl был замещен NaNO_3 .

Обработка эритроцитов пероксинитритом.

Пероксинитрит добавляли в суспензию эритроцитов или в цельную кровь в виде капли при постоянном перемешивании. Время инкубации с пероксинитритом было 10 минут. В опытах по измерению внутриклеточного pH пероксинитрит добавляли в виде капли непосредственно в кювету (во время записи флуоресценции образца) при постоянном перемешивании.

Измерение потока ионов калия через эритроцитарные мембраны.

Поток ионов K^+ через эритроцитарные мембраны измеряли радиометрическим методом при 37°C с использованием изотопа цезия $^{86}\text{Rb}^+$ [7]. В суспензию эритроцитов дополнительно добавляли KNO_3 для сохранения 7,5 мМ концентрации ионов K^+ . Гематокрит суспензии эритроцитов был 4–5 %. Для ингибирования Na^+-K^+ -насоса, $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера и Ca^{2+} -зависимого K^+ -канала в суспензии эритроцитов до введения препарата рубидия добавляли 0,1 мМ убаина, 0,01 мМ буметанида и 0,01 мМ клотримазола соответственно. В работе поток ионов K^+ выражен в единицах, принятых для измерения потока ионов, — миллимоль на литр клеток в час.

Измерение внутриклеточного pH (pH_i).

Измерение внутриэритроцитарного pH проводили на спектрофотометре «F-2500 FL Spectrophotometer» с использованием флуоресцентного зонда BCECF (2,7-бикарбокси-5(6)-карбоксифлуоресцеин) [8]. Эритроциты в буферном растворе при 1 % гематокрите инкубировали в течение 45 минут при 37°C с 10 μM BCECF-AM (формой флуоресцентного зонда, способной проходить через клеточные мембраны). Затем клетки отмывали ($12000\times\text{g}$; 20 сек.) и ресуспендировали в том же буфере (Hct 10 %). Флуоресцентные исследования проводили в суспензии эритроцитов с гематокритом 0,01 % при постоянном перемешивании при температуре 37°C . Длины волн возбуждения флуоресценции — 439 и 490 нм; длина волны флуоресценции — 535 нм. Отношение интенсивностей флуоресценции (490/439) напрямую отражает внутриклеточный pH и не зависит от утечки зонда из клеток, его фотообесцвечивания и изменения клеточного объема [8]. Для преобразования отношения интенсивностей флуоресценции в значение pH проводили дополнительную калибровку с использованием нигерицина. Калибровку проводили с эритроцитами, ресуспендированными в растворе с высоким содержанием ионов калия (135 мМ KCl , 15 мМ NaCl , 1 мМ MgSO_4 , 2 мМ CaCl_2 , 10 мМ HEPES).

Оценка внутриклеточного уровня АТФ и мембранного потенциала эритроцитов

Величину АТФ в эритроцитах оценивали с использованием набора «АТФ light kit» (Perkin Elmer) и хемиллюминиметра «Micro Beta chemiluminometer». Мембранный потенциал эритроцитов (Е) оценивали, измеряя рН суспензии эритроцитов в присутствии ионофора СССР (карбонилцианид m-хлорофенилгидразон), в растворе Рингера до (рН₁) и после (рН₂) лизиса клеток Тритоном-Х. Расчет величины Е проводили по формуле:

$$E = -61,5(pH_1 - pH_2), \text{ мВ.}$$

Атомная силовая микроскопия (АСМ) поверхности эритроцитов и анализ АСМ-данных

Для проведения АСМ-исследований эритроциты подвергали химической фиксации с помощью 1 % глутарового альдегида. Эритроциты отмывали один раз в буферном растворе, а затем два раза — в дистиллированной воде. После этого эритроциты помещали на предметное стекло и высушивали. АСМ-исследования проводили на атомно-силовом микроскопе «НТ-206» («МикроТестМашины», Беларусь) в контактом режиме сканирования с использованием игл типа CSC38 («МикроМаш»). Записывали топографию, карты вертикальных отклонений АСМ зонда и карты латеральных сил участков поверхности эритроцитов. Количественную оценку механических свойств участков мембраны проводили с помощью статической силовой спектроскопии. Для количественной оценки изменений структуры поверхности эритроцита был проведен фрактальный анализ карт латеральных сил площадью (1×1μм²). Фрактальная размерность рассчитана с использованием программы «SurfaceXplore 1.3.11» (МикроТестМашины, Беларусь). [9]

Статистический анализ данных

Результаты измерений представлены в виде доверительного интервала с доверительной вероятностью 95 %. Символ *n* обозначает размер выборки. Для каждого опыта была исследована кровь, по крайней мере, 3 различных доноров. Сравнения выборочных характеристик проводи-

ли с использованием критерия Стьюдента или Манна-Уитни для независимых групп.

Результаты и их обсуждение

Пероксинитрит вызывает нарушение ионного и водного гомеостаза эритроцитов. В пероксинитрит-обработанных эритроцитах имеет место увеличение потоков пассивного транспорта ионов K⁺ и Na⁺ через мембраны клеток. В транспорте ионов участвуют сразу несколько из известных транспортных систем. Так, пероксинитрит в концентрации до 300 μМ активирует работу K⁺/Cl⁻-котранспортера (Cl⁻-зависимый транспорт ионов K⁺), в то время как пассивный транспорт ионов K⁺, независимый от ионов Cl⁻, значительно возрастает при высоких концентрациях пероксинитрита (таблица 1). Этот поток ионов K⁺ частично связан с АТФ-чувствительными K⁺-каналами или с дефектами мембраны, образованными в результате ее окислительной модификации [7]. Дисбаланс транспортных потоков ионов через мембраны вызывает изменение уровня рН окружающей клетки среды, а также к изменению трансмембранной разности потенциалов (таблица 1). При этом пассивный поток ионов K⁺ через каналы и дефекты мембраны увеличивается с увеличением концентрации пероксинитрита. Уровень АТФ в клетках снижается, а уровень рН вне клетки увеличивается с увеличением концентрации пероксинитрита (таблица 1). При этом изменение уровня АТФ с ростом концентрации пероксинитрита коррелирует с увеличением трансмембранного потока ионов K⁺ (r = -0,85) и изменением уровня внеклеточного рН (r = -0,88). Мембранный потенциал изменяется с ростом концентрации пероксинитрита не монотонно. При концентрациях меньше 300 μМ наблюдается деполяризация мембраны, а при более высоких концентрациях пероксинитрита — ее гиперполяризация. Концентрационный пик деполяризации мембраны, вызванной пероксинитритом, совпадает с пиком активности K⁺/Cl⁻-котранспортера.

Таблица 1 — Содержание АТФ и электрохимические характеристики эритроцитов, обработанных пероксинитритом

Интервал концентраций пероксинитрита, μМ	Содержание АТФ, %	Трансмембранный поток ионов K ⁺ в отсутствие ионов Cl ⁻ , %	Трансмембранный поток ионов K ⁺ в присутствии ионов Cl ⁻ , ммоль/л кл. ч	рН незабуференной суспензии эритроцитов	Мембранный потенциал, мВ
0	1,00±0,14	1,00±0,14	0,07±0,10	7,06±0,05	-9,41±2,07
0–100	0,83±0,04	1,04±0,02	0,44±0,05*	7,18±0,07*	-6,83±3,72
100–200	0,80±0,05*	1,25±0,04*	0,83±0,07*	7,46±0,09**	-4,54±1,27**
600–700	0,74±0,03**	—	—	7,60±0,05**	-10,20±5,70
1000–1100	0,67±0,05**	2,01±0,09**	0,21±0,11	8,18±0,09**	-13,78±1,93

n = 4–10, * p < 0,05, ** p < 0,001 в сравнение с контролем, критерий Манна-Уитни.

Пероксинитрит вызывает сжатие эритроцитов и изменение их формы. Статистически значимое различие площадей поперечного сечения дискоцитов наблюдается при концен-

трациях пероксинитрита выше 600–700 μМ (таблица 2). При этих же концентрациях пероксинитрита имеют место изменения в жесткости и форме клеток. Дискоциты при увеличении

концентрации пероксинитрита становятся более плоскими, их диаметр заметно увеличивается. В суспензиях, обработанных пероксинитритом, появляются клетки со вспученной мембраной — кренированные формы эритроцитов. Наблюдаемые изменения морфологических и механических параметров эритроцитов в основном связаны с изменением в структуре мембранного скелета эритроцитов — актин-спектриновой сети. Количественно изменения в структуре мембранного скелета эритроцитов можно оценить с помощью фрактальной размерности карт латеральных сил, полученных

при сканировании поверхности клеток с помощью АСМ [7]. Статистически значимые различия в степени сложности структуры мембранного скелета эритроцитов наблюдаются при концентрациях пероксинитрита выше 600–700 μM (таблица 2). Пероксинитрит реорганизует структуру актин-спектриновой сети эритроцитов, перестройки носят локальный характер и преимущественно проявляются в сгущении цитоскелетной сети. Изменения в структуре цитоскелета ведет к увеличению жесткости клеток как в форме дискоцита, так и в кренированной форме (таблица 3) [9].

Таблица 2 — Структурные и геометрические характеристики эритроцитов, обработанных пероксинитритом

Интервал концентраций пероксинитрита, μM	Содержание кренированных форм в суспензии эритроцитов, %	Диаметр дискоцитов, μm	Относительная площадь сечения дискоцитов (A/A_0), %	Фрактальная размерность участков карты латеральных сил поверхности дискоцитов (D_F)
0	$1,0 \pm 0,8$	$6,04 \pm 0,42$	$1,00 \pm 0,06$	$2,88 \pm 0,04$
100–200	$7,4 \pm 4,0^{**}$	$6,12 \pm 0,51$	$0,88 \pm 0,10$	$2,92 \pm 0,05$
600–700	$7,5 \pm 4,0^{**}$	$6,56 \pm 0,20$	$0,88 \pm 0,09^*$	$2,94 \pm 0,05^*$
1100–1200	$8,0 \pm 5,0^{**}$	$6,97 \pm 0,50^*$	$0,86 \pm 0,23$	$2,96 \pm 0,06^*$
2500–2600	$22,0 \pm 12,6^{**}$	$6,87 \pm 0,39^{**}$	$0,83 \pm 0,06^{**}$	$2,97 \pm 0,05^{**}$

$n = 11-20$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, в сравнение с контролем, критерий Стьюдента.

Таблица 3 — Упругие свойства мембран эритроцитов, обработанных пероксинитритом

Образец	Относительный модуль упругости (E/E_0), отн. ед.	Образец	Относительный модуль упругости (E/E_0), отн. ед.
Контрольные дискоциты	$1,00 \pm 0,09$	Контрольные дискоциты	$1,00 \pm 0,09$
Дискоциты после обработки 2,5 мМ пероксинитритом	$1,16 \pm 0,10^*$	Кренированные в результате обработки 2,5 мМ пероксинитритом эритроциты (верхушка выпучивания)	$1,20 \pm 0,07^*$
		Кренированные в результате обработки 2,5 мМ пероксинитритом эритроциты (основание выпучивания)	$1,27 \pm 0,21^{**}$

$n = 5-23$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, в сравнение с контролем, критерий Стьюдента.

Как известно, эритроциты в процессе эриптопоза потеряли ядра и митохондрии, которые являются одними из ключевых органелл, участвующих в апоптозе клеток. Недавние исследования показали, что при окислительном стрессе, осмотическом шоке, энергетическом истощении и воздействии Ca^{2+} -ионофора иономицина эритроциты характеризуются многими чертами, свойственными апоптотическим клеткам. Названные стимулы вызывают сжатие клеток, вздутие мембран, появление фосфатидилхолина на внешней стороне плазматической мембраны, активацию Ca^{2+} -чувствительных K^+ каналов [5, 10–12]. Как отмечает Lang [5], не все эритроциты в суспензии подвергаются эриптозу при действии различных стимулов. Чувствительность клеток к эриптозу зависит от возраста эритроцитов [5]. Важной характеристикой, определяющей чувствительность клеток к эриптозу, является их энергетическое состояние. Истощение клеток по АТФ спо-

собствует ослаблению антиоксидантной защиты клеток, фосфорилированию белков, активации катионных каналов, появлению фосфатидилхолина на поверхности клеток и сжатию клеток, а также другим явлениям, свойственным эриптозу.

Полученные нами данные показывают, что пероксинитрит истощает эритроциты по АТФ, увеличивает активность катионных каналов (АТФ-чувствительных K^+ -каналов), участвует в реорганизации мембранного цитоскелета. Объем эритроцитов уменьшается, и появляются кренированные формы эритроцитов. Все это указывает на то, что инициированный пероксинитритом в эритроцитах процесс можно назвать эриптозом. В литературе показано, что пероксинитрит вызывает появление на поверхности эритроцитов типичных маркеров апоптоза. [13]. Авторы работы [13] обнаружили увеличение содержания в суспензии эритроцитов аннексин V-положительных (апоптотических) клеток (3,7 %)

после воздействия на нее пероксинитритом (50μM, 0,25 % гематокрит, pH 7,4). В контроле апоптотических клеток было не больше 0,45 %. Этим было показано, что пероксинитрит вызывает появление на внешней стороне мембраны фосфатидилсерина и активацию каспазы 8 и 3 в этих клетках, которая частично или полностью ингибировалась добавлением в суспензию бикарбонат-аниона. Кроме того, было установлено, что пероксинитрит ведет к потере эритроцитами мембраны вследствие ее везикулизации. Было предположено, что апоптотический путь гибели эритроцитов (эриптоз) является мем-

бранно-связанной разновидностью апоптоза и может вызываться пероксинитритом [13]. Наши данные свидетельствуют в пользу такого предположения. При этом нами установлено, что значительное изменение объема эритроцитов (сжатие клеток и их кренирование) наблюдается при концентрациях пероксинитрита выше 200–600 мкмоль на литр и сопровождается изменениями в структуре мембранного скелета эритроцитов и пассивного транспорта катионов. В таблице 4 приведен сравнительный анализ основных параметров классического апоптоза и эриптоза.

Таблица 4 — Сравнительный анализ основных параметров апоптоза и эриптоза [5, 7, 13]

	Апоптоз	Эриптоз (мембранно-связанный апоптоз)
Функциональная значимость	Необратимое прекращение жизнедеятельности клетки, завершающееся ее поглощением макрофагами или соседними клетками без воспалительной реакции. Наблюдается в индивидуальных клетках в ответ, в основном, на физиологические стимулы (факторы роста, гормоны и др.)	Необратимое прекращение жизнедеятельности эритроцитов, завершающееся их поглощением макрофагами без воспалительной реакции. Наблюдается в индивидуальных эритроцитах при окислительном стрессе, осмотическом шоке, энергетическом истощении и воздействии Ca ²⁺ -ионофора иономицина.
Морфологические параметры	Потеря микроворсинок и межклеточных контактов. Агрегация хроматина при ядерной мембране, конденсация ядра и цитоплазмы. Уменьшение объема клетки. Вспучивание мембраны без потери ее целостности. Фрагментация клетки на везикулы из плазматической мембраны, фрагменты клетки и апоптотические тельца. Образование пор в мембране митохондрий.	Нет аналога. Нет аналога. Уменьшение объема клетки. Кренирование клеток, везикулизации мембраны. Нет аналога.
Биохимические параметры	Строго регулируемый энергозависимый процесс. Моно- и олигонуклеосомная фрагментация ДНК до лизиса клетки. Выделение различных регулирующих факторов (AIR, цитохром C) митохондриями в цитоплазму клетки. Активация каскада каспаз. В основном, каспаз-зависимый механизм. Изменение в асимметрии мембран (появление фосфатидилхолина на внешней стороне плазматической мембраны). Изменения в структуре цитоскелета. Появление рецепторов на поверхности клетки, аккумуляция кераминов. Активация катионных каналов.	Энергозависимый процесс. Нет аналога. Нет аналога. Активация некоторых каспаз. В основном, каспаз-независимый механизм. Изменение в асимметрии мембран (появление фосфатидилхолина на внешней стороне плазматической мембраны). Изменения в структуре мембранного скелета. Появление рецепторов на поверхности клетки, образование кераминов. Активация катионных каналов.

Заключение

Пероксинитрит вызывает мембранно-связанный апоптоз эритроцитов, сопровождаемый увеличением пассивного потока ионов за счет открытия катионных каналов, включая АТФ-чувствительные K⁺-каналы, и образования де-

фектов в мембране, а также изменениями в структуре их мембранного скелета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лушников, Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. — М.: Медицина, 2001. — С. 29–80.

2. Манских, В. Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение / В. Н. Манских // Цитология. — 2007. — Т. 49, №11. — С. 909–915.
3. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87. — P. 315–424.
4. Szabo, C. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabo, H. Ischiropoulos, R. Radi // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2007. — Vol. 6, № 8. — P. 662–680.
5. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang [et al.] // *Anioxid. redox signal.* — 2006. — Vol. 8. — P. 1183–1192.
6. Robinson, K. M. Synthesis of peroxynitrite from nitrite and hydrogen peroxide / K. M. Robinson, J. S. Beckman // *Method Enzymol.* — 2005. — Vol. 396. — P. 207–214
7. Ellory tructural and functional changes in membrane and membrane skeleton of red blood cells induced by peroxynitrite / M. N. Starodubtseva [et al.] // *Bioelectrochemistry.* — 2008. — Vol. 73. — P. 155–162.
8. Kumerov, D. Variation of intracellular pH in human erythrocyte via $K^+(Na^+)/H^+$ exchange under low ionic strength conditions / D. Kumerov, J. Hamann, J. A. Browning // *J. Membrane Biol.* — 2000. — Vol. 176. — P. 207–216.
9. Стародубцева, М. Н. Механические свойства мембран эритроцитов человека при действии пероксинитрита / М. Н. Стародубцева, Т. Г. Кузнецова, С. Н. Черенкевич // *Бюл. экспер. биол. мед.* — 2007. — Т. 143, № 2. — С. 222–230.
10. Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes / K. S. Lang [et al.] // *Cell Death Different.* — 2003. — Vol. 10. — P. 249–256.
11. Mechanisms of suicidal erythrocyte death / K. S. Lang [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* — 2005. — Vol. 15. — P. 195–202.
12. Decreased cation channel activity and blunted channel-dependent eryptosis in neonatal erythrocytes / T. Hermle [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 710–717.
13. Two different pathways are involved in peroxynitrite-induced senescence and apoptosis of human erythrocytes / D. Pietraforte [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 42. — P. 202–214.

Поступила 07.12.2008

УДК 616. 833. 156. 6 – 001 – 008. 3: 591. 4

ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ НЕВРИТЕ НИЖНЕАЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА

Е. А. Авдеева, И. О. Походенько-Чудакова

Белорусский государственный медицинский университет

Цель — изучить клинические и функциональные изменения при травматическом неврите нижнеальвеолярного нерва в эксперименте. Экспериментальная модель создана на 24 кроликах. Определяли порог проявления «периорального» рефлекса (ПППР) и коэффициент асимметрии порога его проявления (Кас). Получили, что травматизация нижнеальвеолярного нерва влечет за собой нарушение афферентной части периорального рефлекса в 75 % наблюдений, что проявляется хронической механической травмой и образованием травматической язвы слизистой оболочки нижней губы. Максимальные значения ПППР и Кас регистрировались к 7 суткам наблюдения, а к 14 суткам — признаки восстановления функции нерва, не зависимо от степени повреждения нерва. При этом в течение 28 суток не достигнуто достоверной нормализации показателей.

Ключевые слова: клинические показатели, функциональные показатели, неврит, нижнеальвеолярный нерв.

CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICES CHANGE IN LABORATORY ANIMALS AT TRAUMATIC NEURITIS OF INFERIOR ALVEOLAR NERVE

E. A. Avdeeva, I. O. Pohodenko-Chudakova

Belarus Stat Medikal University

Aim is to study clinical and functional changes under traumatic neuritis of inferior alveolar nerves in experiment. Experimental model was made on the 24 rabbits. Threshold of perioral reflex demonstration (TPRD), coefficient of asymmetry for threshold of its demonstration (Cas) were fixed for all animals. According to the received results we can conclude the following: trauma of inferior alveolar nerve of the experimental animal involves afferents part of the perioral reflex malfunction in 75% of cases what has clinical manifestation in defect of upper lip mucous tunic appearance which corresponds to the traumatic ulcer during the chronic mechanism of trauma; when forming the experimental model of the traumatic neuritis of the inferior alveolar nerve, maximum indices of TPRD and Cas, are fixed by the 7 day of examination. First signs of the nerve functions restoration are evident after the 14 day regardless of the level of the nerve trunk damage. Authentic normalization of the functional indices was not achieved during 28 days.

Key words: clinical indices, functional indices, neuritis, inferior alveolar nerve.

Введение

Частота встречаемости травматического неврита нижнеальвеолярного нерва составляет 85,2 % от общего числа пациентов с патологией

III ветви тройничного нерва, обратившихся за специализированной помощью [1], что определяет актуальность избранной тематики исследования. В течение 2005 г. 94,5 % врачей челюст-

но-лицевых хирургов штата Калифорния (США) сталкивались с повреждением нижнего альвеолярного нерва и 53 % — язычного нерва при удалении третьих моляров нижней челюсти. Стойкие нарушения чувствительности за период своей профессиональной деятельности наблюдали 78 % врачей, в тех случаях, когда констатировалось повреждение нижнечелюстного нерва и 46 % специалистов, когда диагностировалось поражение язычного нерва [13]. По данным ряда авторов, наиболее часто, при травме поражаются три крупные ветви тройничного нерва: нижнеальвеолярная, язычная, подглазничная [5, 11]. Причем поражения нижнеальвеолярного и язычного нервов, как правило, являются ятрогенными, связанными с удалением ретинированных зубов, ортогнатическими хирургическими вмешательствами, операциями на тканях периодонта, дентальной имплантацией, частичной или полной резекцией нижней челюсти или языка при удалении новообразований, эндодонтическим лечением и т. д.

Как известно, большая часть информации о болевой, тактильной и температурной чувствительности кожи лица, значительной части слизистой оболочки полости рта и носа, а также проприоцептивной чувствительности жевательных мышц, зубов и височно-нижнечелюстных суставов поступает в центральную нервную систему от рецепторов периферических ветвей тройничного нерва. Это способствует формированию рефлексов защитного типа, в том числе связанных с пищевым поведением. Информация, получаемая и передаваемая системой тройничного нерва, способствует обеспечению защиты от локальных повреждений тканей и органов головы.

Важность сенсорной информации от тройничного нерва для обеспечения нормального функционирования зубочелюстной системы подтверждается онтогенетическими исследованиями, свидетельствующими, что первым рефлексом, формирующимся у плода человека в возрасте 7,5 недель, является защитный рефлекс «ухода от раздражителя», вызванный стимуляцией окончаний тройничного нерва. Первые признаки рефлексов *n. trigeminus*, связанных с пищевым поведением, регистрируется несколько позже — в возрасте 10 недель [10].

В то же время известно, что рефлексы тройничного нерва защитного типа направлены на удаление стимулируемой области от раздражителя как возможного источника болевого импульса. Одним из таких рефлексов является «периоральный» [12]. Он заключается в сокращении круговой мышцы рта в ответ на раздражение кожных покровов приротовой зоны лица, слизистой оболочки десны, нижней губы и 1/3 передней части языка [7]. Рефлекс в экспериментальных условиях может быть вызван как механическим, так и электрическим воздействием в указанных зонах [6].

Исходя из близости анатомического расположения ядра *n. trigeminus* и *n. facialis* в стволовой части основания головного мозга значительная часть исследователей, работающих в области нейростоматологии, объясняет клинические проявления, присущие *n. facialis*, возникающие при патологии системы тройничного нерва, и, наоборот, симптомы, характерные для поражения *n. trigeminus*, присутствующие при патологии лицевого нерва [4, 9]. Это реализуется через первичные афференты тройничного нерва, связанные с мотонейронами ядра *n. facialis* полисинаптическим путем через один или два интернейрона, принадлежащих к каудальному ядру СТ-тракта. Причем переключение, как правило, происходит через нейроны ретикулярной формации. Парвицеллюлярное ретикулярное ядро обеспечивает передачу афферентных импульсов от различных черепно-мозговых нервов, в том числе и тройничного к мотонейронам прилежащего ядра лицевого нерва и наоборот [7].

В специальной литературе имеются работы, детально освещающие функциональные показатели системы тройничного нерва у экспериментальных животных в норме. Однако в анналах специальной литературы не найдено работ, содержащих сведения о функциональных показателях *n. trigeminus* у лабораторных животных с созданной моделью травматического неврита нижнеальвеолярного нерва, а также о клинических проявлениях при развитии указанной патологии.

Цель работы — изучить клинические и функциональные изменения при травматическом неврите нижнеальвеолярного нерва в условиях эксперимента.

Для реализации указанной цели были определены следующие задачи: 1) изучить порог проявления «периорального» рефлекса у экспериментальных животных в норме и после создания модели травматического неврита нижнеальвеолярного нерва; 2) изучить клинические проявления после создания модели травматического неврита нижнеальвеолярного нерва.

Объект и метод

Экспериментальная модель была создана на 24 самцах кроликов породы шиншилла примерно одного возраста и массы тела. Исследования выполнялись в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами работы с экспериментальными животными», утвержденными Ученым советом МГМИ 24.04.1996 г. и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными. При проведении инвазивных процедур использовались стандарты American Heart Association's «Guidelines for the Use of Animal in Reserch» и Guide for the care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Revised, 1996) [3, 8].

После клинического осмотра и определения порога проявления «периорального» рефлекса (ПППР) у здоровых экспериментальных животных создавалась модель травматического неврита нижнеальвеолярного нерва.

Оценивалось общее состояние, наличие травматических язв нижней губы, развивающихся в результате прикусывания последней за счет снижения тактильной и болевой чувствительности. Определялся порог проявления «периорального» рефлекса.

Изучение ПППР осуществлялось с помощью аппарата ЭОТ-01 «Аверон» модель ОСП 2.0 с двух сторон (справа и слева от сагиттальной оси головы экспериментального животного). Зафиксированному кролику пассивный электрод заводили за щеку, а зонд — активный электрод устанавливали на слизистую оболочку альвеолярного отростка под резцом нижней челюсти, иннервируемую нижнеальвеолярным нервом. После чего регистрировали величину электрического тока, вызывающую проявление «периорального» рефлекса (сокращение мышц нижней губы животного) в ответ на электростимуляцию.

Клинический осмотр и измерения ПППР выполняли в динамике: 1-е исследование — до создания модели, 2-е — через 3 суток, 3-е — через 7 суток, 4-е — через 14 суток, 5-е — через 21 сутки и 6-е исследование — через 28 суток после создания модели. Оценка показателей ПППР выполнялась на основании коэффициента асимметрии (K_{ac}), рассчитываемого по формуле:

$$K_{ac} = (ПППР_2 - ПППР_1) / ПППР_1,$$

где ПППР₁ — величина силы тока, вызывающая «периоральный» рефлекс на «здоровой» стороне;

ПППР₂ — величина силы тока, вызывающая «периоральный» рефлекс на стороне повреждения нижнеальвеолярного нерва.

На основании результатов клинического осмотра на 3 сутки после создания модели экспериментальные животные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (18 кроликов) вошли животные, у которых была обнаружена травматическая (декубитальная) язва нижней губы, развивающаяся в результате прикусывания последней за счет снижения тактильной и болевой чувствительности [2]. Во 2-ю группу (6 кроликов) вошли животные, у которых не было зарегистрировано подобных патологических изменений.

Результаты и обсуждение

При 1-м исследовании у наблюдаемой общей группы экспериментальных животных не было выявлено патологических изменений в зоне иннервации n. trigeminus. Среднее значение ПППР составило $43,42 \pm 0,47$ мкА.

У экспериментальных животных 1-й группы в течение первых суток после создания мо-

дели травматического неврита нижнечелюстного нерва при хронической травме нижней губы верхними резцами на стороне поражения нерва возникало катаральное воспаление (гиперемия, отек) слизистой оболочки нижней губы. К 3-м суткам в результате травматизации верхним резцом на стороне создания модели развивалась выраженная экссудация и слизистая оболочка нижней губы, подвергавшаяся в дальнейшем поверхностному разрушению с образованием эрозии. Возникшее хроническое очаговое воспаление вызывало образование ограниченного фокуса, состоящего из гнойно-некротических масс.

Показатель ПППР в 1-й группе на **3 сутки** (2-е исследование) после создания модели составил $86,86 \pm 6,26$ мкА. Значение K_{ac} равнялось $1,03 \pm 0,15$. Приведенные данные достоверно отличались от исходных значений ($p < 0,001$).

У экспериментальных животных 2-й группы после создания модели травматического неврита нижнечелюстного нерва при хронической травме нижней губы верхними резцами на стороне поражения возникало только катаральное воспаление (гиперемия, отек) мягких тканей нижней губы с соответствующей стороны.

Во 2-й группе ПППР равнялся $45 \pm 0,6$ мкА, а K_{ac} составлял $0,04 \pm 0,01$. Значения этих показателей не имели достоверных различий с исходными параметрами. Данные ПППР и K_{ac} при сравнительной оценке результатов 1-й и 2-й групп были достоверно различны ($p < 0,01$).

На **7 сутки** наблюдения (3-е исследование) у всех животных 1-й группы в результате хронического очагового воспаления и образования ограниченного гнойно-некротических очага формировалась декубитальная язва, которая имела наибольшие размеры за весь период наблюдения. При этом средний показатель ПППР составлял $93,11 \pm 3,74$ мкА, а средний K_{ac} равнялся $1,14 \pm 0,08$. Данные достоверно отличались от первичных параметров ($p < 0,01$).

Во 2-й группе средний показатель ПППР имел значения $56,0 \pm 4,0$ мкА, а K_{ac} $0,29 \pm 0,1$. В данной группе наблюдаемых животных травматические язвы так и не образовались. В то же время показатели ПППР и K_{ac} достоверно отличались от первичных результатов ($p < 0,05$) и имели значимые различия при сопоставлении между собой в исследуемых группах экспериментальных животных ($p < 0,001$). Достоверных различий по отношению к значению предыдущего наблюдения в обеих группах выявить не представилось возможным.

Согласно данным осмотра, на **14 сутки** (4-е исследование) основание и края язвы уплотнялись. Дно язвы было очищено от некротического налета, гиперемировано. Среднее значение ПППР в 1-й группе составляло $83,29 \pm 4,7$ мкА, а K_{ac} — $0,94 \pm 0,09$. Эти данные достоверно от-

личались от первичных значений ($p < 0,01$). ПППР во 2-й группе равнялся $55,67 \pm 5,81$ мкА, а K_{ac} — $0,29 \pm 0,15$. Последние результаты имели тенденцию к нормализации и достоверно отличались от исходных показателей ($p < 0,01$). Достоверных различий по сравнению с данными предыдущего срока наблюдения в обеих группах не зафиксировано. Кроме того, были выявлены достоверные различия при сопоставлении результатов ПППР и K_{ac} в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$).

На **21 сутки** (5-е исследование) в 1-й группе наблюдения общий вид травматической язвы оставался прежним, но размеры травматической язвы сокращались, что являлось косвенным подтверждением нормального течения процессов репарации. При этом данные ПППР и K_{ac} не имели достоверных различий со значениями предыдущего исследования. Во 2-й группе

клиническая картина соответствовала исходной. Значения ПППР и K_{ac} сохранялись на прежнем уровне.

На **28 сутки** наблюдений (6-е исследование) в 1-й группе животных клинически была отмечена эпителизация язвы с образованием плохо различимого, тонкого рубца в 100 % наблюдений. При этом среднее значение ПППР составляло $81,14 \pm 5,04$ мкА, K_{ac} — $0,89 \pm 0,1$, что достоверно отличалось от исходных показателей ($p < 0,001$), но не имело достоверных различий с данными предыдущего исследования. Среднее значение ПППР во 2-й группе было $55,0 \pm 6,43$ мкА, а K_{ac} — $0,28 \pm 0,17$. Эти результаты тенденцию к нормализации. Сравнительная оценка данных ПППР и K_{ac} обеих групп соответственно свидетельствовала об их достоверном различии ($p < 0,05$). Графическое изображение динамики изученных показателей представлено на рисунках 1 и 2.

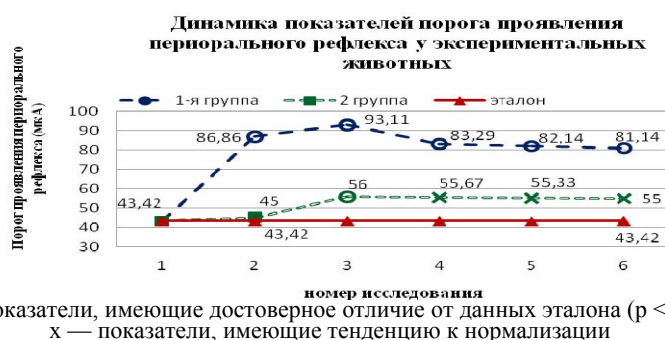


Рисунок 1 — Динамика показателей порога периорального рефлекса у экспериментальных животных при травматическом неврите нижнеальвеолярного нерва

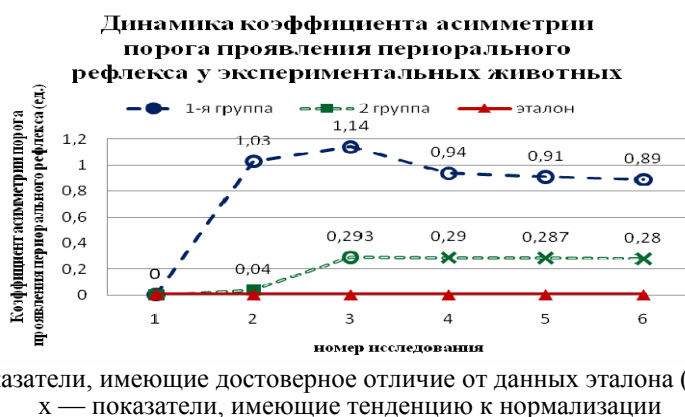


Рисунок 2 — Динамика коэффициента асимметрии порога периорального рефлекса у экспериментальных животных при моделировании травматического неврита нижнеальвеолярного нерва

Вывод

Полученные результаты позволяют заключить:

1) травматизация нижнеальвеолярного нерва экспериментального животного влечет за собой нарушение афферентной части периорального рефлекса в 75 % наблюдений, что клинически проявляется возникновением элемента поражения слизистой оболочки нижней губы соответствующего травматической язве при хронической механической травме;

2) при создании экспериментальной модели травматического неврита нижнеальвеолярного нерва максимальные значения порога проявления периорального рефлекса и коэффициента его асимметрии определяются к 7 суткам наблюдения, а после 14 суток наблюдаются первые признаки восстановления функции нерва, но, не зависимо от степени повреждения нервного ствола, в течение 28 суток не было достигнуто достоверной нормализации функциональных показателей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева, Е. А. Частота встречаемости травматических невритов тройничного нерва в зависимости от этиологических факторов / Е. А. Авдеева, А. И. Печурский // *Матер. III съезда челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь*. — Витебск: ВГМУ, 2007. — С. 91–93.
2. *Терапевтическая стоматология* / Е. В. Боровский [и др.] — М.: ООО Медицинское информационное агенство, 1998. — 544 с.
3. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // *Здравоохранение*. — 2001. — № 4. — С. 40–42.
4. Карлов, В. А. Неврология лица / В. А. Карлов. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
5. Крюков, К. И. Морфологические изменения нейронов гассерова узла при компрессионной травме лицевого отдела головы крысы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / К. И. Крюков; ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский институт Росздрава». — Владивосток, 2008. — 20 с.
6. Лиманский, Ю. П. Рефлексы ствола головного мозга / Ю. П. Лиманский. — Киев: Наукова думка, 1987. — 240 с.
7. Лиманский, Ю. П. Структура и функции головного мозга / Ю. П. Лиманский. — Киев: Наукова Думка, 1976. — 256 с.
8. Материалы Белорусско-Британского симпозиума «Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях» / под ред. С. Д. Денисова [и др.]. — Мн.: МГМИ, 1998. — 26 с.
9. Походенько-Чудакова, И. О. Профилактика, лечение и реабилитация стоматологических заболеваний с использованием методов рефлексотерапии (клинико-лабораторное и экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.21 / И. О. Походенько-Чудакова; ГОУ «Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства России». — М., 2005. — 44 с.
10. Humphrey, T. Some correlation between the appearance of human fetal reflex and the development of the nervous system / T. Humphrey // *Prog. in Brain. Res.* — 1964. — № 4. — P. 93–135.
11. Larry, M. W. Consideration in nerve repair / M. W. Larry, L.L.S. Eber // *Proc. (Baylor Univ. Med. Cent.)*. — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 152–156.
12. Lindquist, Chr. Facilitation and inhibition of facial reflexes in cat induced by peripheral stimulation / Chr. Lindquist // *Acta Physiol. Scand.* — 1972. — № 85. — P. 126–135.
13. Robert, R. C. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal / R. C. Robert, P. Bacchetti, M. A. Pogrel // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2005. — Vol. 63, № 6. — P. 732–736.

Поступила 05.02.2009

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 621.039.534.3:(634.31-577.4)

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС ЖИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ

А. Ф. Маленченко¹, Н. Н. Бажанова¹, И. В. Жук¹, С. Н. Сушко¹,
В. Н. Бортновский², С. М. Дорофеева²

¹Институт радиобиологии Национальной Академии наук Беларуси, г. Гомель
²Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены материалы исследования элементного состава волос населения, проживающего в Республике Беларусь. Концентрация некоторых элементов в волосах как детей, так и взрослых жителей Беларуси не отличается от значений, полученных в других регионах Европы и континентах Земли: содержание натрия в волосах детей г. Минска не отличается от такового у детей США или Новой Зеландии. В равной степени это относится к таким элементам как цинк, железо, серебро, хром и лантан. Можно считать содержание мышьяка, магния, сурьмы и ванадия в волосах детей и взрослых Беларуси в пределах диапазона опубликованных среднемировых значений. Повышенное содержание свинца, как и содержание марганца в волосах жителей г. Наровля, требует дополнительных эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: микроэлементы, элементный состав волос, экологические условия, тяжелые металлы, биосубстраты.

HAIR STRUCTURE IN BELARUSSIAN POPULATION

A. F. Malenchenko¹, N. N. Bajhanova¹, I. V. Jhuk¹,
S. N. Sushko¹, V. N. Bortnovsky², S. M. Dorofeyeva²

¹The Institute of Radiobiology of NAS Belarus, Gomel
²Gomel State Medical University

This article contains the research information on Byelorussian inhabitants hair element structure. Some elements concentration in Byelorussian inhabitants hair is same as in European countries and other World continents. This fact take place in respect of such elements as Na, Zn, Fe, Ag, Cr and La. Concentrations of As, Mg, Sm, and W in Byelorussian inhabitants hair are within published average World levels. It is necessity of additional epidemiological investigation to account for high concentrations of Pb and Mn at hair of inhabitants of Narovlia town.

Key words: microelements, hair element structure, ecological conditions, biological substratum.

Введение

В настоящее время в качестве биологических индикаторов содержания микроэлементов в организме используются моча, кровь, слюна, желчь и др. [1]. Однако в связи с тем, что элементный состав этих биосубстратов подвержен

значительным колебаниям как под действием различных внешних факторов, так и внутренних процессов прямое использование результатов их анализа для выявления ассоциативной связи «окружающая среда — объект исследования», как правило, затруднено. Концентрация всех химиче-

ских веществ в волосах намного выше, чем в жидкостях, применяемых обычно для анализа [7–10]. Волосы характеризуются определенной динамикой роста (0,2–0,4 мм в день) и накапливают в себе информацию об имевших место в организме за определенный срок обменных процессах. Использование волос в качестве диагностического теста рекомендуется при сердечно-сосудистой патологии [7], детском спинальном параличе [7], алкоголизме [8], эндемическом зобе [9, 10].

В ряде случаев отмечена прямая зависимость между содержанием макро- и микроэлементов в волосах человека и геохимической средой его обитания [4, 5]. Способность быстро накапливать и сохранять депонированные в них тяжелые металлы позволяет отнести волосы к биологическому маркеру при установлении ассоциативных связей между загрязнением окружающей среды техногенными элементами и здоровьем населения [3, 6, 7, 8].

Исследований содержания микроэлементов в волосах жителей, проживающих на специфических биогеохимических территориях Беларуси (эндемичных по зобу), нет, что послужило побудительным мотивом проведения настоящей работы. Полученные результаты будут иметь большое практическое и социальное значение для улучшения состояния здоровья населения республики.

Целью работы является сравнительный количественный анализ элементного состава волос населения Беларуси и других регионов Земли.

Материал и метод

Содержание основных микроэлементов определялось в волосах жителей н.п. Гомеля, Брагина, Хойников, Бреста, Ветки, Мозыря, Калинковичей, Миор и Минска, а также детей г. Минска. Подготовка волос для нейтронно-активационного анализа проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МАГАТЭ. Для проведения экспрессного мультиэлементного анализа биообразцов применялся инструментальный вариант нейтронно-активационного анализа (НАА). Облучение нейтронными потоками образцов волос проводилось на реакторе TRIGA (Институт ядерной химии, Майнц, Германия). В качестве стандартов использовались эталонные материалы МАГАТЭ SD-M-2/TM (Trace Elements in Marine Sediments), A-11 (Milk Powder) и стандарт СААЧ-2, в которых известно содержание ряда элементов в исследуемых образцах.

Кроме нейтронно-активационного анализа для определения микроэлементов в волосах применялся метод рентгено-флуоресцентного анализа. В этом случае использовалась установка «Спектрейс-5000» фирмы «Тракор» с применением программы EDXRF. Преимуществами этого метода являются высокая чувствительность анализа и возможность определения одновременно большого количества элементов.

Результаты и обсуждение

Основная сложность в использовании имеющихся литературных данных заключается в том, что применение авторами различных методик определения микроэлементов привело к тому, что содержание одного и того же элемента в волосах жителей близких по геохимическим характеристикам регионам значительно разнятся, даже при анализе одного и того же региона. Поэтому в основу сравнительного количественного анализа были взяты данные МАГАТЭ по изучению содержания микроэлементов в волосах жителей различных регионов Земного шара, которые выполнены по Международной координационной программе с использованием единого стандарта [13, 14]. Весовые показатели, морфологическое строение и химический состав органов и тканей человека характеризуется определенным постоянством для жителей различных регионов Земли, что нашло отражение в понятии «стандартный человек». Это в равной степени можно отнести и к волосам. Волосы людей, проживающих на близких по своим геохимическим показателям территориях, должны быть схожими и по своему химическому составу. Различия, обусловленные расовыми особенностями, геохимией территорий, социальными факторами, состоянием здоровья, безусловно, оказывают свое влияние на химический состав волос, что и определяет их информативность в решении данных вопросов. Результаты исследований представлены в таблицах 1 и 2 в виде средних значений проб. Приведенные в таблицах концентрации микроэлементов в волосах жителей различных регионов Земли были получены с использованием нейтронно-активационного метода.

Анализ приведенных данных свидетельствует, что содержание некоторых элементов в волосах как детей, так и взрослых жителей Беларуси не отличается от значений, полученных в других регионах Европы и континентах Земли [9, 10, 13, 14]. В частности, содержание натрия в волосах детей г. Минска не отличается от такового у детей США или Новой Зеландии. В равной степени это относится к таким элементам, как цинк, железо, серебро, хром и лантан. Можно считать содержание мышьяка, магния, сурьмы и ванадия в волосах детей и взрослых Беларуси в пределах диапазона среднемировых значений. Полученные величины содержания в волосах таких элементов, как калий, хлор, йод, бром, титан, золото, самарий, уран, церий, вольфрам, скандий, цирконий и имеющиеся крайне ограниченные литературные данные по их содержанию в волосах жителей других регионов не позволяют делать однозначные выводы. С эпидемиологической точки зрения наибольший интерес в числе перечисленных элементов может представлять йод: определение содержания йода в волосах может быть маркером (более эффективным, чем определение йода в моче) йодной обеспеченности населения этим элементом [14].

Таблица 1 — Сравнительное содержание микроэлементов в волосах жителей Беларуси (мкг/г) и жителей других регионов Земли

Регион	Al	As	Ca	Cd	Cr	Cu*	Fe	La	Mg	Mn	Pb*	Sb	Sc	Se*	Sr*	V	Zn	Zr*
Мин. обл. Минск	31	<0,01	1400	<0,01	1,1	5,0	54	<0,01	<50	<1	0,6	0,1	<0,001	0,13	0,8	<0,002	160	0,03
Витеб. обл. Витебск	43	0,007	1100	0,4	0,7	4,2	110	0,2	110	3	1,8	0,2	0,03	0,06	1,3	0,1	170	1,8
Брест. обл. Брест	—	—	—	—	—	5,6	—	—	—	—	0,8	—	—	0,2	0,8	—	—	0,06
Гом. обл. Хойники	43	0,03	1800	0,2	0,4	4,7	58	0,04	230	12	2,0	0,2	0,005	0,05	1,7	0,06	140	0,06
Наровля	20	0,01	480	0,2	0,5	2,0	35	0,02	65	2	11	0,1	0,003	0,2	0,2	0,06	140	0,02
Ветка	86	0,05	1800	0,4	4,0	5,0	65	0,08	280	7	1,1	0,3	0,01	0,06	3,3	0,1	200	0,06
Брагин	120	0,08	2000	0,4	1,3	3,2	110	0,1	380	13	2,1	0,2	0,02	0,07	5,8	0,3	180	0,1
Гомель	250	0,1	2200	0,01	1,7	3,4	460	0,3	290	10	2,0	0,3	0,03	0,2	3,0	0,3	220	0,4
Россия (Нечернозем- ный район)	9	0,09	680	—	1,1	—	90	0,08	—	0,7	2,0	0,1	0,01	0,5	—	0,003	—	—
Германия	18	—	—	—	0,5	—	20	—	—	1,3	2,0	—	—	0,31	—	—	—	—
Румыния	20	0,14	560	—	2,1	—	145	0,05	—	1,4	—	0,3	—	0,98	—	0,2	—	—
Бельгия	12	0,11	540	—	—	—	40	—	—	1,2	—	0,2	—	0,8	—	0,06	—	—
Польша	—	—	280	—	—	4-49	20	26	—	—	—	—	—	—	—	—	160	—
Япония	—	1,7	—	0,5	—	13	—	—	—	8,9	—	—	—	—	—	—	137	—
США	4,4	0,3-1,7	—	0,24-2,7	0,13-3,65	11-34	5-44	—	19-163	0,25-5,7	3	0,14-1,5	—	0,64-2,53	0,15-0,64	0,07-0,53	99-450	1,6
Беларусь**	—	0,02-0,083	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,01-0,217	—	—	—	—	—	—

* Данные рентгено-флуоресцентного анализа

— данные отсутствуют

Беларусь ** (по программе МАГАТЭ)

Таблица 2 — Содержание микроэлементов (мкг/г) в образцах волос у детей (собственные наблюдения и данные литературы)

Пол	Ag	Al	As	Au	Br	Ca	Cd	Ce	Cl	Cr	Fe	Hg	I	K	La	Mg	Mn	Na	Sb	Se	Sm	Ti	U	V	W	Zn
Ж	0,36	8,5	0,06	0,04	2	2300	0,2	0,1	410	0,5	30	0,29	0,8	280	0,02	180	2,7	330	0,08	0,34	0,002	2,7	0,03	0,05	0,15	190
*						500					38	3,2		50		50		210								145
**						2100					31	6,7		28		180		200								185
М	0,28	7,5	0,2	0,015	3,5	520		0,28	1310	1,1	18	0,36	0,6	320	0,03	47	0,9	410	0,07	0,34	0,002	2,7	0,032		0,3	180
*						400					37	12		97		25		325								140
**						750					34	13,3		35		70		220								170
***		4	2,1	0,003								2			0,016		1		0,53	0,61						
М+Ж	0,35	8	0,1		2,6	1600	0,1	0,13	750	0,73	27	0,3	0,7	300	0,02	130	2	360	0,07	0,34	0,002	2,7	0,03	0,05	0,2	180
****	0,205										20,8	0,32				90,5	0,56				0,56	0,88	0,67	0,25		

* Данные (21) по содержанию микроэлементов в образцах волос у детей до 10 лет (для мальчиков и девочек отдельно) в штате Юта, США; ** данные (21) по содержанию микроэлементов в образцах волос у детей от 10 до 20 лет (для мальчиков и девочек отдельно) в штате ЮТА, США; *** данные (22) по содержанию микроэлементов в образцах волос у мальчиков в Новой Зеландии; **** данные (23) по содержанию микроэлементов в образцах волос у детей до 15 лет в штате Нью-Йорк, США

Определение содержания свинца в волосах жителей г. Минска и г. Миоры (Витебская обл.) и Гомельской области показало, что его концентрация в Гомельской области находится в пределах 0,8–10,0 мкг/г, превышая таковую г. Минска. При повторных исследованиях его содержание в волосах жителей г. Минска сохранялось в диапазоне 0,56–0,69 мкг/г. Превышение концентрации свинца в волосах у жителей Гомельской области по сравнению с жителями Минска — крупного промышленного города с постоянными многочисленными выбросами свинца в атмосферу требует более детального изучения. Фактически, концентрация свинца в волосах жителей отдельных населенных пунктов Гомельской области достигает 11 мкг/г, что превышает средние концентрации этого элемента в таких странах, как Германия, США и Япония и является близкой к значениям, определяемым в волосах жителей окрестностей свинцово-кадмиевых комбинатов на расстоянии 3 км от источника [13]. Представляется целесообразным проведение дополнительных исследований по этому вопросу, что, безусловно, позволит дать более полную оценку возможного влияния повышенного содержания свинца в окружающей среде на состояние здоровья людей этих регионов. Содержание марганца в волосах у жителей Гомельской области (Гомель, Хойники, Брагин) на порядок превышает таковую для стран Европы. Возможным объяснением этого может быть повышенное содержание марганца в почвах и водах Гомельского региона, обусловленное не только техногенным воздействием, но и природными факторами [15]. Установленные концентрации содержания меди в волосах жителей разных городов Беларуси незначительно отличаются между собой (в преде-

лах 2–5 мкг/г), но они ниже среднеевропейских и максимальных концентраций меди в волосах жителей этих регионов. Концентрация алюминия в волосах жителей Беларуси хорошо согласуется с результатами, полученными в Германии, Бельгии и Польше, но ниже чем в США. Исключение составляет содержание алюминия в волосах жителей Гомеля и Брагина. Полученные результаты содержания селена в волосах жителей Беларуси позволяют оценивать его как пониженное (практически, на порядок) по сравнению со странами Европы и США. Биогеохимические территории с недостаточностью селена, к которым относится Беларусь, техногенная деятельность, влияющая на его миграцию в окружающей среде, структура питания оказывают влияние на круговорот селена и уровни его поступления в организм. Это требует разработки адекватных методов мониторинга содержания этого элемента в организме человека. Содержание кальция и стронция в среднем, за исключением волос жителей г. Наровля, несколько повышено. В последнем случае было снижено содержание не только кальция и стронция, но и магния, т. е. основных элементов-аналогов 2-й группы.

Заключение

Волосы как тест-система могут использоваться в экологическом мониторинге системы «окружающая среда – человек» в качестве индикатора присутствия исследуемых элементов в организме человека. Использование единого унифицированного метода анализа и единых стандартов позволяет получать сравнимые результаты. Безусловным преимуществом обладает инструментальный вариант нейтронно-активационного анализа.

Концентрация некоторых элементов в волосах жителей Беларуси не отличается от зна-

чений, полученных в других регионах Европы и континентах Земли. В равной степени это относится к таким элементам как цинк, железо, серебро, хром и лантан. Можно считать содержание мышьяка, магния, сурьмы и ванадия в волосах детей и взрослых Беларуси в пределах диапазона опубликованных среднемировых значений. Повышенное содержание свинца, как и содержание марганца в волосах жителей г. Наровля, требует дополнительных эпидемиологических исследований.

Представляется перспективным проведение исследований по обоснованию использования волос в качестве тест-ткани для оценки обеспеченности населения селеном и йодом и уровней его содержания в организме, так как волосы как никакой другой биологический субстрат отражают процессы, которые годами происходят в нашем организме. Эпидемиологическая оценка обеспеченности йодом населения в соответствии с рекомендациями ВОЗ осуществляется по уровню медианы экскреции йода с мочой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Авцын, А. П.* Микроэлементозы человека: монография / А. А. Жаворонков, М. А. Рыш, Л. С. Строчкова. — М.: Медицина. 1991. — 495 с.
2. *Шахова, Н. Е.* Нейтронно-активационный анализ волос в медико-географических исследованиях: монография / Н. Е. Шахова, Б. А. Косолапов. — Владивосток, 1991.
3. *Бенко, В.* Биохимический мониторинг загрязнения окружающей среды и экспозиции человека некоторыми элементами / В. Бенко, Т. Лейст, Д. Арбетова // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. — 1986. — № 1. — С. 1–9.
4. *Ревич, Б. А.* Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной и окружающей среды / Б. А. Ревич // Гигиена и санитария. — 1990. — № 3. — С. 55–59.
5. Элементный дисбаланс у детей Северо-Запада России: монография / С. В. Алексеев [и др.]. — СПб.: СПбГПМА, 2001. — 128 с.
6. Содержание йода в волосах жителей Донецкого региона / А. И. Герасименко [и др.] // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: сб. статей ДонГМУ им. Горького. — 2007. — Т. 1, Вып 11. — С. 21–27.
7. *Акьямяне, Д. А.* Значение изменения содержания кадмия в волосах женщин для ранней диагностики ишемической болезни сердца. Ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Д. А. Акьямяне, М. Ю. Кушлекайте // Тез. докл. — Новосибирск, 1983. — Ч. 2. — С. 13–19.
8. *Жуковская, Е. Д.* Содержание некоторых микроэлементов в волосах и эритроцитах при детском церебральном параличе / Е. Д. Жуковская, Н. С. Орлова, А. В. Скальный // Педиатрия. — 1992. — № 7–9. — С. 76–77.
9. The Metabolism of Plutonium and Related Elements // *Annals of the JCRP.* — 1986. — Vol. 48. — P. 1–237.
10. *Трахтенберг, Н. М.* К оценке содержания тяжелых металлов в волосах / Н. М. Трахтенберг, В. П. Луковенко // Гигиена и санитария. — 1992. — № 5–6. — С. 72–73.
11. *Скальный, А. В.* Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. — М.: «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 127 с.
12. *Маленченко, А. Ф.* Содержание плутония и некоторых микроэлементов в волосах жителей Беларуси, проживающих на территории, пострадавшей при аварии на Чернобыльской АЭС / А. Ф. Маленченко, Н. Н. Бажанова, Н. В. Канаш // Гигиена и санитария. — 1997. — № 5. — С. 19–22.
13. *Nogava, K., Kobayashi, E., Honda, R.A.* // *Environm. Health Perspect.* — 1989. — Vol. 28. — P. 161–168.
14. *Stellern, I., Marlowe, M., Cossairt* // *Percept. Mot. Skills.* — 1983. — Vol. 56. — P. 539–544.
15. Состояние природной среды Беларуси // Экологический бюллетень 2004 г.; под ред. В. Ф. Логинова. — Мн.: Минск-типпроект, 2005. — 284 с.

Поступила 03.11.2008

УДК 614.777:614.8.086.4

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ АВАРИЙНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПИТЕВОЙ ВОДЕ КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

В. А. Филонюк¹, В. В. Шевляков²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр гигиены», г. Минск

Рассмотрение вопросов гигиенической регламентации аварийно опасных химических веществ важно не только с точки зрения реальной возможности развития техногенных катастроф на предприятиях химической промышленности с потенциальной опасностью загрязнения источников хозяйственно-питьевого водоснабжения или резервуаров с питьевой водой, но и с научных позиций ввиду нерешенности проблемы методологии изучения токсического действия на организм человека такого рода соединений. Решение данных задач по обоснованию методических подходов, критериев и принципов гигиенической регламентации аварийно опасных веществ на современном этапе развития гигиены как науки возможно в условиях эксперимента в рамках задания научно-технических программ.

Ключевые слова: гигиена, гигиеническая регламентация, аварийно опасные химические вещества.

HYGIENIC REGULATION ACCIDENTALLY DANGEROUS CHEMICAL SUBSTANCES IN DRINKING WATER AS METHODOLOGICAL PROBLEM

V. A. Filanyuk¹, V. V. Shevlyakov²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Republican scientific-practical center of hygiene, Minsk

Consideration of questions related to the hygienic regulation of accidentally dangerous substances is very important not only from the point of view of the real possibility of development of technogenic catastrophes at the chemical industries enterprises with potential possibility to contaminate the sources of logistic and drinking water supply or drinking wa-

ter storage, but from the scientific point of view also due to uncertainty of methodology problem of study toxic influence of such substances on human body. To solve the questions on methodological justification of approaches, criteria and principles of hygienic regulations of accidentally dangerous substances at the present stage of development of hygiene as a science is possible in the framework of tasks of scientific technical programmes.

Key words: hygiene, hygienic regulation, accidentally dangerous chemical substances.

Охрана здоровья в Республике Беларусь является важнейшей государственной задачей, а гигиеническая профилактика — генеральным направлением здравоохранения. При этом наиболее эффективной мерой профилактики является гигиеническое нормирование в объектах среды обитания ксенобиотиков, влияющих на человека в процессе его жизни и трудовой деятельности. Гигиеническое нормирование — главное звено в создании безопасных условий жизнедеятельности как для работающего, так и всего населения, основа для оздоровления производственной и непроизводственной среды.

Под гигиеническим нормированием ксенобиотиков понимают систему мероприятий, направленных на установление таких концентраций (доз, уровней загрязнения) вредных веществ, не оказывающих прямого или опосредованного влияния на состояние здоровья настоящего и будущего поколений, выявляемых современными методами исследований при воздействии в течение всей жизни (стажа работы) и не ухудшающих гигиенических условий жизнедеятельности.

Прошрое столетие можно смело назвать веком гигиенических регламентов, ведь трудно найти достаточно значимый фактор химической, биологической, физической природы, для которого не разработан гигиенический норматив в той или иной среде обитания (вода питьевая, вода водоемов, атмосферный воздух населенных мест, воздух рабочей зоны, продукт питания), биологической среде (кровь, моча, волосы, кожные покровы), на одежде и т. д.

Принципы (примата медицинских показаний, дифференциации биологических ответов, разделения объектов санитарной охраны, учета всех возможных неблагоприятных воздействий, пороговости, зависимости эффекта от концентрации (дозы) и времени, лабораторного эксперимента, аггравации, относительности норматива) и методические подходы к гигиеническому нормированию, разработанные в Советском Союзе и до сих пор используемые в странах постсоветского пространства, стали для многих исследователей образцом строгого научного подхода к изучению и прогнозированию воздействия вредных факторов окружающей среды на организм человека. В то же время, они имеют свои особенности в зависимости от нормируемого вредного фактора или от объекта среды обитания, где он регламентируется,

а для некоторых — до сих пор не устоялись и продолжают совершенствоваться.

На наш взгляд, одним из таких дискуссионных моментов является гигиеническое нормирование аварийно опасных химических веществ в питьевой воде.

Согласно действующему в Республике Беларусь в настоящее время нормативно-методическому документу — «Методическим указаниям по разработке и научному обоснованию максимально допустимых концентраций аварийно опасных химических соединений в питьевой воде на период чрезвычайных ситуаций» № 49-9406, утвержденному Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 30 июня 1994 г. (далее — МУ № 49-9406) — для таких веществ устанавливается максимально допустимая концентрация (далее — МДК). Она определяется как «временная максимально допустимая концентрация содержания аварийно опасного химического соединения в питьевой воде, которая при ограниченном по времени (до 10 суток) и по объему (до трех литров воды на человека в сутки) водопользовании не способна вызывать у населения в очаге химической катастрофы патологических изменений в виде массовых необратимых острых и хронических интоксикаций и оказывать вредное влияние в посткатастрофный период на состояние здоровья подвергнувшегося воздействию и последующих поколений».

Одновременно с этим, другим основополагающим документом в области питьевого водоснабжения Санитарными правилами и нормами «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» № 10-124 РБ 99, утвержденными Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь (далее — СанПиН 10-124 РБ 99) — декларируется, что «в случаях, связанных с явлениями природного характера, которые не могут быть заблаговременно предусмотрены, или с аварийными ситуациями, устранение которых не может быть осуществлено немедленно, могут быть допущены временные отклонения от гигиенических нормативов качества питьевой воды только по показателям химического состава, влияющим на органолептические свойства».

При этом оба документа вступают в противоречия друг с другом в части:

— МУ № 49-9406 устанавливают ограничения в водопользовании (до 3-х литров на человека в сутки);

— МУ № 49-9406 устанавливают по сути своей временный норматив (МДК), время действия которого определено на 10 суток, а СанПиНом 10-124 РБ 99 предусмотрено лишь временное (хотя время его действия не определено, а только «максимально ограничено») отклонение от действующего гигиенического регламента (предельно допустимой концентрации — ПДК);

— СанПиНом 10-124 РБ 99 гарантируется «отсутствие угрозы здоровья населения в период действия отклонений», а соблюдением МДК — лишь нулевой риск развития массовых отравлений;

— СанПиНом 10-124 РБ 99 ограничен перечень химических веществ, для которых возможно установление отклонения от гигиенических нормативов — это вещества, лимитирующий показатель вредности которых является органолептический, МУ № 49-9406 предусматривает установление МДК потенциально для любого аварийно опасного соединения.

Помимо этого, по нашему мнению, МДК не может быть принята в качестве полноценного гигиенического регламента, так как:

— МДК не обеспечивает сохранение здоровья всего населения в аварийный и поставарийный периоды. При употреблении питьевой воды с содержанием аварийно опасного химического соединения на уровне МДК возможны «субкомпенсированные сдвиги без существенных органических изменений»;

— при соблюдении МДК «существует вероятность развития начальных (обратимых) явлений»;

— учитывая, что дозы вещества, поступающие в организм с питьевой водой, попадают в зону биологического действия соединения, определяемую как отношение его среднесмертельной дозы (DL_{50}) к порогу хронического действия (Lim_{chr}), при соблюдении МДК потенциально возможно развитие химического отравления;

— соблюдение МДК необходимо сопровождать оказанием медицинской помощи и антидотной терапией, что вряд ли возможно в неорганизованном коллективе, коим себя представляет население территории, тем более без серьезных материальных затрат и привлечения людских ресурсов;

— в поставарийный период необходимо проводить реабилитационные мероприятия среди населения, употреблявшего питьевую воду с содержанием аварийно опасного химического соединения на уровне МДК.

Что же надо учитывать при определении безопасного содержания аварийно опасного химического соединения в питьевой воде?

В первую очередь, необходимо определить, каким будет такой безопасный уровень. На наш взгляд, им в соответствии с СанПиН 10-124 РБ 99 должно быть временное допустимое отклонение от существующего гигиенического норматива — предельно допустимой концентрации (далее — ПДК) соответствующего химического вещества в питьевой воде или воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.

Однако, в отличие от СанПиН 10-124 РБ 99, где не указан максимальный период действия отклонения, при обосновании временного допустимого отклонения аварийно опасного химического соединения в питьевой воде (далее — ВДОК H_2O) целесообразно брать за основу признанный в большинстве европейских стран срок в 30 суток, в течение которых необходимо либо осуществить комплекс мероприятий по ликвидации последствий природной или техногенной катастрофы и приведению содержания данного химического соединения в воде к гигиеническому нормативу, либо обеспечить население доброкачественной питьевой водой из других источников питьевого водоснабжения, не подвергшихся воздействию аварии.

Такой методический подход будет, по-нашему, соответствовать требованиям «Директивы Совета Европейского Сообщества относительно качества воды для человеческих нужд» № 98/83 (Брюссель, 3 ноября 1998 г.) с одной стороны, и учитывать сформулированный на основании математического описания закономерностей влияния химического фактора в зависимости от дозы и времени принцип гигиенического нормирования, с другой. Для хронических воздействий, проявление которых связано с функциональной или материальной кумуляцией ксенобиотика, эффект зависит не только от концентрации (дозы), но и от времени воздействия, поэтому хронические эффекты описываются кривой время-эффект, что позволит в свою очередь снизить дозу воздействия химического вещества и минимизировать вероятность развития у человека любых симптомов химической болезни.

При определении цифрового значения ВДОК H_2O необходимо учитывать следующий принцип гигиенического нормирования — учета всех возможных неблагоприятных воздействий, когда определяются все возможные аспекты негативного действия химического вещества, поступающего с питьевой водой с учетом органолептического, общетоксического (местно-раздражающего, кожно-резорбтивного, кумуляционного) действия ксенобиотика.

При этом необходимо определить лимитирующий показатель вредности.

В случае признания органолептического показателя вредности лимитирующим, для опреде-

ления его количественного значения может быть признан критерий значений запаха или привкуса в 2 или даже в 3 балла, если их снижение возможно без применения посторонних приспособлений, например, с помощью отстаивания в емкости в течение 1–2 часов.

В случае, если лимитирующим показателем вредности являются токсикологические, то для их цифрового определения необходимо оперировать подпороговыми значениями соответствующих свойств (ирритативных, кожно-раздражающих, кожно-резорбтивных, токсичность при внутрижелудочном поступлении) при испытаном «шаге доз», равном 2.

В то же время, пока остается открытым вопрос о возможности обоснования ВДОК_{Н₂О} для аварий-

но опасных химических соединений с известным специфическим действием или с отдаленными последствиями (сенсibiliзирующие, гено- и эмбриотоксические, терато- и мутагенные свойства), так как для веществ с таким действием подпороговые значения показателей вредности, выявляемые современными методами, скорее всего, будут незначительно превышать значения ПДК.

Таким образом, на сегодняшний момент отсутствуют четкие методические подходы к гигиенической регламентации аварийно опасных химических веществ, практическое определение которых необходимо и возможно в экспериментальных условиях в рамках существующих или разрабатываемых в будущем государственных научно-технических программ.

Поступила 17.02.2009

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

УДК 616.28:378

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРЕПОДАВАНИИ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

А. Б. Бизунков¹, В. П. Ситников², Э. Я. Морозова¹

¹Витебский государственный медицинский университет

²Гомельский государственный медицинский университет

Интенсификация процесса обучения в высшей медицинской школе, связанная с ростом количества передаваемой студенту информации, а также наблюдаемые противоречия между теоретической подготовкой и эффективностью практической работы специалиста обуславливают необходимость широкого использования инновационных технологий в педагогике. Одной из наиболее распространенных педагогических инноваций являются игровые методы обучения.

Авторами предложена методика контроля знаний по клинической анатомии ЛОР-органов на основе игры. Метод состоит в устном описании эндоскопической картины исследуемого органа с целью выявления знаний его клинической и топографической анатомии. Игровая ситуация несет в себе элемент непредсказуемости, чем значительно повышает интерес студентов к учебе и приближает изучаемый материал к практическим потребностям будущей профессии.

Ключевые слова: педагогические инновации, игровые методы, контроль знаний.

INNOVATORY METHODS FOR ENT-TEACHING

A. B. Bisunkov¹, V. P. Sitnikov², E. J. Morosova¹

¹Vitebsk State Medical University

²Gomel State Medical University

Increase of information transferred to students as well as significant contradictions between theoretical and practical training observed in young specialists cause wide applying the pedagogical inventions. One of most spread know-how in this field is play-training methods.

New technique for knowledge control is proposed in the article. Play-training is elaborated for mastering evaluation of ENT clinical anatomy. The method provides skill development to describe ENT endoscopic picture. Proposed play-training forms the condition when students can themselves observe their knowledge without tutor's intervention. Play situation involves elements of competition and unpredictability that increases the interests of students and adjusts studied materials to future profession.

Key words: pedagogic innovations, game-technology, pedagogic control.

Возрастающие требования к подготовке специалистов, наблюдаемые в последние десяти-

летия, привели к смене существовавшей образовательной парадигмы [6, 7]. Отмечается

переход от процесса обучения как наполнения обучаемых определенной массой теоретических знаний и практических умений к формированию творчески мыслящей личности, способной принимать ответственные и оптимальные решения в нестандартных ситуациях [3]. Этому способствует лавинообразный рост информации, передать которую обучаемым не представляется возможным из-за дефицита учебного времени и психологически обусловленных пределов человеческого восприятия. Большие надежды возлагаются на разнообразные педагогические инновации, призванные интенсифицировать процесс обучения. Однако часто под педагогическими инновациями понимают использование в учебном процессе технических средств, преимущественно компьютерной техники. Безусловно, применение технических средств обучения облегчает работу преподавателя, обеспечивает высокий уровень наглядности материала и способствует повышению эффективности учебной деятельности. Однако технические средства нередко не оказывают положительного влияния на методологию преподавания, поскольку сущность педагогического процесса остается без изменений: речь идет лишь о механической передаче знаний при пассивной роли обучаемых. На педагогические инновации могут претендовать такие нововведения, которые обеспечивают возможность свободного конструирования обучающих систем и творческого проектирования учебного процесса.

Основной задачей профессионального образования является формирование целостной структуры профессиональной деятельности студента в будущем. Существующая система подготовки врача во многом страдает из-за дефицита возможностей эффективной трансформации познавательного компонента обучения в профессионально-практический [1].

Целью настоящего исследования явилась разработка игровой методики контроля знаний студентов по клинической анатомии ЛОР-органов, предназначенной для практических занятий по оториноларингологии.

Игра как практически ориентированное обучение

Считается, что удовлетворение профессионально-практических потребностей студента обеспечивается усвоением необходимого перечня практических навыков по различным предметам учебного плана. Однако трансформация познавательного элемента обучения в практический требует более глубокой перестройки всей образовательной конструкции, затрагивающей области мотивации, целеполагания и ожидаемых результатов. В настоящее время обозначилось выраженное противоречие между учебно-познавательной активностью студента и эффективностью его практической деятельности. В

какой-то степени это противоречие является отголоском марксистской концепции о практическом знании как о периферии знания теоретического. В то же время объективная реальность постоянно убеждает нас в том, что практическое знание обладает существенной автономией, имеет собственную методологию и не всегда непосредственно вытекает из теории. Возможно, указанными обстоятельствами обусловлена известная точка зрения о том, что чем студент лучше учится в университете, тем сложнее ему адаптироваться к будущей практической работе.

Среди используемых в педагогической практике новых технологий важное место занимают игровые методы. В отличие от широко распространенного тестирования, заимствованного из западной системы образования, предлагаемый метод лишен избыточной формализации и в полной мере способствует раскрытию креативного потенциала обучаемого. Учебная игра — это групповое упражнение по выработке решения в условиях, имитирующих реальность. Технология игровых форм обучения позволяет дать обучаемому новое понимание мотивов учебной деятельности путем моделирования будущей профессиональной ситуации. Современная дидактика, обращаясь к игровым педагогическим методикам, в качестве наиболее важного аспекта рассматривает возможность организации взаимодействия педагога и студента в ходе учебной игры. Студенческую учебную группу можно рассматривать как коллектив, объединенный совместной активностью, а значит, обладающий коллективным разумом и коллективным опытом, который не является механической суммой творческих потенциалов отдельных студентов, в нее входящих. Использование этого феномена позволяет получить эффект активизации процесса обучения без дополнительных затрат времени и работы преподавателя [4].

Роль игровой деятельности в процессе индивидуального психологического развития ребенка и его интеграции в общество достаточно описана в психолого-педагогической литературе. Вместе с тем, роль игры в жизнедеятельности взрослого человека, в том числе и возможности игровой деятельности в педагогике высшей школы, особенно механизмы обучающего действия игры, изучены не в полной мере [5]. Следует отметить, что отсутствие убедительных научных данных о механизмах обучающего действия игры не мешают широко использовать игровые методы обучения в различных странах [8, с. 24].

Игровой контроль знаний по клинической анатомии ЛОР-органов

Студентам, проходящим практические занятия по оториноларингологии, посвященные клинической анатомии ЛОР-органов, предла-

гается сделать описание картин, отражающих патологию различных отделов глотки, гортани, полости носа, наружного и среднего уха. При проведении практических занятий на первом этапе используются стандартные наглядные пособия (плакаты), на втором — видеоизображения, полученные при проведении видеондоскопических исследований глотки, гортани, уха и полости носа пациентам, проходящим курс лечения в клинике. Базовыми знаниями, необходимыми для выполнения задания, является материал, усвоенный студентами при изучении нормальной, топографической и патологической анатомии (на уровне схем, таблиц и макропрепаратов) на предшествующих курсах.

Начальную картину, представляющую собой эндоскопическое изображение «нормы» того ЛОР-органа, клиническая анатомия которого обозначена в тематике текущего занятия, студенты описывают при непосредственном участии преподавателя. Практика показывает, что даже наиболее подготовленные по анатомии студенты испытывают значительные трудности и неуверенность при узнавании ранее известных им анатомических элементов на представленной оториноларингоскопической картинке. После того, как большинство студентов в группе осваивают описание «нормы», осуществляется переход к описанию картин с той или иной патологией ЛОР-органов.

Предлагается следующая схема описания.

1. Указывается локализация данной картины в организме пациента (т. е. требуется узнать описываемый орган).

2. Указывается отдел исследуемого органа в соответствии с общепринятой анатомической классификацией (требуются знания по топографии органа и знакомство с современной анатомической классификацией).

3. Дается характеристика изучаемого патологического процесса.

Изменения на оториноларингоскопической картине при различной патологии ЛОР-органов могут быть двух видов: очаговые и диффузные. Если выявляется патологический очаг, то дальнейшее описание складывается из его визуальной характеристики и подробного указания локализации. Если очаговых изменений не определяется, то дальнейшее описание патологической картины строится на основе описания «нормы» с учетом визуально определяемых количественных изменений ее структурных элементов.

При характеристике патологического очага анализируется его вид: «плюс» — ткань (новообразование, инфильтрат) или «минус» — ткань (язва, рана, некротический очаг). Оцениваются такие визуальные характеристики, как цвет (красный — гиперемия, воспаление; синюшный — венозный застой, аллергия; бледный — атрофия), форма (правильная или неправильная), характер поверх-

ности (гладкая, бугристая, изъязвленная, неизъязвленная, покрытая фибринозным налетом с указанием его цвета и распространенности). Оценивается величина самого очага с указанием всех задействованных анатомических элементов. В характеристике диффузного патологического процесса используются такие показатели, как цвет, уменьшение или увеличение в объеме слизистой оболочки, вид ее поверхности.

Оценка точности описания представленной картины производится по количеству использованных характеристик патологического процесса и полноте указания его распространения. Повышенный интерес у студентов к предложенному методу контроля знаний обусловлен возможностью творческого проявления их способностей. На оценку качества результата, предлагаемого на суд студенческого коллектива, выносятся не только анатомические знания, но и языковая подготовка, словарный запас, умение логически строить предложение и в какой-то степени уровень эстетического развития. Представленный вариант контроля знаний допускает возможность внесения элемента состязательности, что, как правило, с интересом воспринимается студентами.

В качестве примера описания фарингоскопической картины, наблюдаемой у пациента, страдающего паратонзиллярным абсцессом, приводим следующий вариант:

«При фарингоскопии в среднем отделе глотки определяется гиперемия, отек в области правой передней небной дужки, распространяющийся на область мягкого неба и язычка. Зев деформирован, сужен и асимметричен за счет указанного инфильтрата. Правая небная миндалина и правая задняя небная дужка необозримы. Левая небная миндалина, левые передняя и задняя небные дужки розового цвета без гиперемии и инфильтрации. Обозримые отделы задней стенки глотки не изменены». Следует отметить, что описание такого уровня можно получить от студентов после тренировки на 5–7 различных оториноларингоскопических картинах.

Возможности и преимущества предложенного метода

Способность студента дать подробное описание патологически измененного органа, которая достигается в процессе тренировки, является гарантией того, что он:

1. Знает методы исследования, необходимые для осмотра ЛОР-органов и каждого из их отделов.

2. Знает деление органа на отделы.

3. Знает клинико-анатомические элементы данной топографической области и их пространственные взаимоотношения.

4. Получил представление о возможных патологических процессах в данных областях, что облегчит усвоение последующих тем частной оториноларингологии.

Подобная методика контроля знаний по клинической анатомии ЛОР-органов позволяет сократить время опроса студентов и уйти от рутинного разбора темы по малопродуктивному принципу: «вопрос – ответ». При ее использовании для того, чтобы добиться хорошего уровня знаний требуется в 1,5–1,7 раза меньше времени, чем при разборе соответствующего фрагмента темы традиционным способом. Результаты применения метода в учебном процессе показывают рост интереса учащихся к учебе, методика успешно работает на воспитание творческой профессиональной личности.

Игра предусматривает развитие сюжета, театрализацию, элемент неожиданности и наличие поощрения. В качестве последнего может быть использовано повышение оценки на 1 балл на следующем занятии или возможность отказаться от ответа без понижения оценки.

Педагогическая практика знает, по меньшей мере, два принципиально различающихся уровня обучения. Репродуктивный уровень предусматривает передачу учебной информации от преподавателя студенту, ее пассивное усвоение обучаемым, контроль знаний по принципу «вопрос – ответ – оценка». Второй уровень — творческий, он предполагает, что материал усваивается при активном участии самих обучаемых в ходе решения проблемной ситуации, смоделированной преподавателем. При этом обучаемому создаются условия для свободного выбора инструментария, необходимого для решения поставленной задачи, и свободного выбора путей ее решения. Многолетний опыт мировой и отечественной педагогики показывает, что заинтересовать учащихся содержанием предмета практически невозможно. В полной мере это относится и к студентам медицинского вуза, особенно когда речь идет об изучении так называемых «узких» специальностей, к числу которых относится оториноларингология. Этому способствует кратковременность курса, неопределенность будущей медицинской специальности студента, превалирование интереса к базовым клиническим курсам: терапии, хирургии, педиатрии, акушерству и гинекологии. Существенную помощь в повышении интереса к изучению «неинтересного» предмета может оказать оригинальная форма подачи материала. В этом плане обучающая игра представляет собой нетрадиционное сочетание полезных свойств [2]. С одной стороны она вовлекает в активную деятельность даже тех студентов, кото-

рые этому всячески противятся. Здесь срабатывают психологические эффекты малой группы. С другой стороны, присутствующий в игре фактор случайности обуславливает высокую степень схожести игровой ситуации с конкретной клинической ситуацией будущей врачебной практики. И, наконец, наличие состязательности повышает интерес к изучаемому материалу. Игровая деятельность способствует развитию логического мышления, основным ее достоинством является возможность выбора оптимальной стратегии действия из множества возможных вариантов в условиях ограниченного времени, отводимого на принятие решения. Использование игры для решения задач учебного процесса в первую очередь привлекает сложностью, противоречивостью и непредсказуемостью самой природы игровой деятельности.

Специфика практической медицинской деятельности убедительно показывает, что врачу не нужны углубленные фактологические знания изучаемого материала, которые могут быть легко взяты из соответствующего медицинского справочника, зато крайне необходимы навыки порождения нового знания на основе знания имеющегося, необходимы способности активно оперировать нестандартными ситуациями. Причем особенно важно умение поиска оптимального выхода, не редуцируя сложную ситуацию до уровня стандартного штампа с потерей характерных существенных особенностей, а рассматривая ее во всем многообразии действующих факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Вербицкий, А. А.* Активное обучение в высшей школе: контекстный подход / А. А. Вербицкий. — М.: Высшая школа, 1991.
2. *Гин, А. А.* Игровая учебная деятельность / А. А. Гин // Физика в школе. — 2001. — № 1. — С. 27–37.
3. *Калмыкова, З. И.* Продуктивное мышление как основа обучаемости / З. И. Калмыкова. — М., 1981. — 226 с.
4. *Окомков, О. П.* Современные технологии обучения в вузе: их сущность, принципы проектирования, тенденции развития / О. П. Окомков // Высшее образование в России. — 1994. — № 2. — С. 18–25.
5. Педагогика и психология высшей школы: учеб. пособие; под ред. М. В. Булановой-Топорковой. — Ростов н/Д, 2002. — 544 с.
6. *Якиманская, И. С.* Принцип активности в педагогической психологии / И. С. Якиманская // Вопр. психол. — 1989. — № 6. — С. 32–41.
7. *Якиманская, И. С.* Требования к учебным программам, ориентированным на личностное развитие школьников / И. С. Якиманская // Вопр. психол. — 1994. — № 2. — С. 56–65.
8. Studies on higher education institutional approaches to teacher education within higher education in Europe: Current models and new developments. — Bucharest, 2003. — 254 p.

Поступила 12.01.2009

УДК: 616.36 – 002-07

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С с различным гистологическим индексом стадии хронизации, определением антител к белку NS5 HCV и антител к HCV класса IgM,

уровнем цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α в сыворотке крови в различные сроки интерферонотерапии. Показана прогностическая значимость умеренной степени фиброза, отсутствия анти-NS5 и анти-HCV IgM, высоких уровней провоспалительного цитокина ФНО- α для оценки эффективности интерферонотерапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, вирусологический ответ, биопсия печени, антитела к вирусу гепатита С, цитокины, интерферонотерапия.

FORECASTING OF INTERFERON THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

E. L. Krasavtsev

Gomel State Medical University

The virologic response evaluating in patients with chronic hepatitis C with various histologic index of a stage of chronisation, detection of antibodies to hepatitis C virus (HCV) NS5 protein and antibodies to HCV of IgM class, cytokines IL-2, IL-4, IL-1 β , TNF- α levels in blood was carried out in various terms of interferon therapy. The prognostic value of moderate degree of fibrosis, absence of anti-NS5 and anti-HCV IgM, high levels of proinflammatory cytokine IFN- α for an interferon therapy efficiency estimation was shown.

Key words: chronic viral hepatitis C, virologic response, liver biopsy, antibodies to hepatitis C virus, cytokines, interferon therapy.

В течение последних 20 лет в лечении ХГС специалистами всех стран отдается предпочтение назначению интерферона (ИНФ), так как его использование способствует подавлению вирусной репликации, снижает активность инфекционного процесса и, тем самым, препятствует прогрессированию заболевания [2, 3]. По рекомендациям экспертов Американского консенсуса 2002 г., противовирусная терапия может проводиться при ХГС при наличии морфологической (гистологической) активности и выявленного фиброза, при клинических параметрах активности, а также с согласия больного [9]. В последнее время были унифицированы критерии оценки эффективности с выделением биохимического (нормализация АЛТ) и вирусологического ответа (элиминация РНК или снижение титра РНК ВГС на 2 порядка и более). При этом выделяют следующие варианты [7]:

1. Ранний ответ — спустя 12 недель от начала терапии.
2. Первичный ответ — на момент завершения лечения.
3. Устойчивый ответ — через 6 месяцев после окончания терапии.
4. Длительный ответ — через 12 месяцев
5. Не-ответ.
6. Частичный ответ — только биохимический.

Принимая решение о лечении ХВГ, в каждом случае необходимо оценить возможные неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результат противовирусной терапии. Такими, из числа относящихся к характеристике вируса, являются: высокий уровень виремии, наличие HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1b). Неблагоприятные факторы со стороны больного: мужской пол, возраст старше 50 лет, длительное инфицирование, наличие

цирроза печени, низкий исходный уровень аминотрансфераз, гранулы железа, выявленные при морфологическом исследовании ткани печени (высокий уровень сывороточного железа и ферритина), синдром холестаза [1, 6, 7, 8]. Поскольку при ХГС частота достижения как первичной, так и стабильной длительной ремиссии на фоне лечения интерфероном низка, идет активный поиск подходов, которые помогли бы выявить больных с наиболее высокой вероятностью ремиссии [4].

Цель исследования

Изучение эффективности терапии препаратами ИНФ (интрон А, реалдирон, реаферон) у больных хроническим гепатитом С в зависимости от гистологической степени фиброза (склероза) в различные сроки лечения, частоты выявления антител к белку NS5 HCV, а также анти-HCV IgM, сывороточных уровней цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α у больных ХГС.

Материал и метод

Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами ИНФ (применялись различные схемы лечения: как монотерапия в разных режимах, так и комбинированная с препаратами рибавирином и ронколейкином, из-за разнообразия схем лечения оценка их эффективности у больных с различными гистологическими изменениями не проводилась) у 53 больных ХГС, которым была проведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Среди этих пациентов было 29 мужчин и 24 женщины в возрасте от 14 до 62 лет. Оценка результатов биопсии проводилась по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [5], с определением и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ).

Сыворотки крови 48 больных ХГС, подтвержденных также обнаружением маркеров

НСV-инфекции, получивших препараты интерферона, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Для анализа использовались тест-системы «СПЕКТР-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио» (Нижний Новгород). Проводилась качественная оценка результатов иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем.

Содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α определялось до начала лечения в сыворотках крови у 23 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 29 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Для определения уровней цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотках крови исследуемых лиц применялись иммуноферментные наборы реагентов для определения цитокинов «ProCon IL-2», «ProCon IL-4», «ProCon TNF alpha», «ProCon IL-1 β » (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург).

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica» v.5.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов (8 человек), у которых не обнаруживалось признаков фиброза, ранний (на третьем месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у одного больного из 4 (25 %), ко-

торым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки (таблица 1). Биохимический ответ на третьем месяце лечения был зарегистрирован у этих пациентов у 4 из 8 (50 %). Одному больному терапия была отменена в связи с неэффективностью. После 6 месяцев лечения вирусологический ответ был зарегистрирован у 2 больных из 5 (40 %) с проведенным вирусологическим исследованием, а биохимический — у 4 из 7 (57,1 %). Лечение в течение года получили 3 больных. Первичный вирусологический и биохимический ответ был у 2 (66,7 %). РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев после окончания лечения у одного из 4 пациентов, а биохимический ответ в эти сроки был у 3 больных из 5.

У больных со слабым фиброзом (21 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 7 из 12 (58,3 %), а биохимический — у 14 из 21 (66,7 %). Одному пациенту терапия препаратами интерферона была отменена из-за неэффективности. После 6 месяцев лечения вирусологический ответ был у 4 больных из 11 (36,3 %), биохимический — у 11 из 20 (55 %). Препараты интерферонов в течение года получили 12 пациентов. Первичный вирусологический ответ выявлялся у 4 из 7 (57,1 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — только у 3 из 12 (25 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у 4 из 16 (25 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 12 пациентов из 15 (80 %).

Таблица 1 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различными степенями фиброза

Степень фиброза	Ответ на интерферонотерапию							
	ранний		через 6 месяцев лечения		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Отсутствие фиброза, n = 8	25 n = 4	50 \pm 18,9 n = 8	40 \pm 24,5 n = 5	57,1 \pm 20,2 n = 7	66,7 \pm 33,3 n = 3	66,7 \pm 33,3 n = 3	25 n = 4	60 \pm 24,5 n = 5
Слабый фиброз, n = 21	58,3 \pm 14,9 n = 12	66,7 \pm 10,5 n = 21	36,3 \pm 15,2 n = 11	55 \pm 11,4 n = 20	57,1 \pm 20,2 n = 7	25 \pm 13,1 n = 12	25 \pm 11,2 n = 16	80 \pm 10,7* n = 15
Умеренный фиброз, n = 12	42,9 \pm 20,2 n = 7	58,3 \pm 14,9 n = 12	25 n = 4	62,5 \pm 18,3 n = 8	66,7 \pm 33,3 n = 3	66,7 \pm 33,3 n = 3	57,1 \pm 20,2* n = 7	75 \pm 25,0 n = 4
Цирроз, n = 8	57,1 \pm 20,2 n = 7	25 \pm 16,4 n = 8	0 n = 2	0 n = 4	100 n = 2	100 n = 2	0 n = 4	37,5 \pm 18,3 n = 8

* Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой больных с циррозом (метод сравнения двух пропорций)

Среди 12 больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 3 пациентов из 7 (42,9 %), которым проводилось вирусологическое исследование в эти

сроки. Ранний биохимический ответ у этих больных регистрировался у 7 больных из 12 (58,3 %). Четырем пациентам лечение было прекращено в связи с неэффективностью. После 6 месяцев

лечения вирусологический ответ был у 1 больного из 4 (25 %), а биохимический — у 5 из 8 (62,5 %). Курс лечения в течение года получили 3 больных. Первичный вирусологический и биохимический ответ обнаруживался у 2 из них (66,7 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 4 из 7 (57,1 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование через 6 или 12 месяцев после окончания лечения. Биохимический ответ в эти сроки определялся у 3 из 4 больных.

Больных с тяжелым фиброзом было двое. Ранний вирусологический ответ был у одного из них, а у другого наблюдался ранний биохимический ответ при вирусологическом не-ответе. После 6 месяцев лечения препаратами интерферонов у одного пациента был вирусологический и биохимический ответ, у второго — только вирусологический и на этом сроке терапия была ему закончена. В течение года лечение получил лишь один больной. Первичного биохимического ответа у него не выявлялось, несмотря на то, что после 3 и 6 месяцев лечения активность АЛТ была в норме, вирусологическое исследование через 12 месяцев после начала лечения не проводилось. Устойчивый вирусологический и биохимический ответ, однако, у него был зарегистрирован.

Терапия препаратами интерферонов была назначена 8 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался цирроз. Ранний вирусологический ответ у этих больных зарегистрирован был у 4 из 7 (57,1 %), а биохимический — у 2 из 8 (25 %). Четырём пациентам терапия была от-

менена в связи с неэффективностью. После 6 месяцев лечения у оставшихся на лечении пациентов не отмечалось ни вирусологического ответа (проведено определение РНК HCV у 2 больных), ни биохимического (4 наблюдения). В течение года лечение препаратами интерферонов получило два пациента. У всех был достигнут вирусологический ответ и впервые за время лечения был достигнут биохимический ответ. Четырём пациентам РНК HCV определялась после окончания лечения через 6 или 12 месяцев и ни у одного из них не было устойчивого или длительного вирусологического ответа. Биохимический длительный или устойчивый ответ наблюдался у 3 больных из 8 (37,5 %).

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления антител анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) к завершению курса лечения. При этом из 48 больных вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 16 (33,3 ± 6,8 %), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический неответ, ВН) — у 32 (66,7 ± 6,8 %). Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 28 из 48 больных (58,3 ± 7,1 %), анти-HCV IgM — у 22 из 48 (45,8 ± 7,2 %). Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных ХГС, в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5 +	анти-NS5 –	анти-HCV IgM +	анти-HCV IgM –
Ответ (n = 16)	6 (37,5 %)	10 (62,5%)	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)
Не ответ (n = 32)	22 (68,7 %)	10 (31,3%)	18 (56,3 %)	14 (43,7 %)
χ^2 , p	$\chi^2 = 4,29$; p = 0,038		$\chi^2 = 4,20$; p = 0,040	

Вирусологический ответ на интерферонотерапию значимо чаще ($p < 0,05$) ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5 %) и анти-HCV IgM (75,0 %), в то же время у не ответивших чаще выявлялись анти-NS5 (68,7 %) и анти-HCV IgM (56,3 %).

Нами подтверждается мнение, что наличие и титры антител к NS5 белку HCV и антител к HCV класса IgM могут отражать эффективность терапии α -ИФН, причем их повышенные значения характерны для лиц, не отвечающих на терапию α -ИФН [77, 78, 80].

У 18 больных определение антител к HCV проводилось в динамике: до назначения ин-

терферонотерапии 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 IgM выявлялись у 8 из 18 больных перед курсом интерферонотерапии. При этом у 6 человек анти-HCV IgM продолжали выявляться и в динамике терапии, а у 2 антитела в динамике не выявлены (у обоих пациентов был достигнут вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии). Из 10 пациентов, не имевших изначально анти-HCV IgM, у 5 в динамике они также не

были выявлены, а у 5 антитела стали позитивными (у 3 вирусологический ответ не был достигнут, у 2 был вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии, однако у 1 из них вскоре после завершения курса терапии развился рецидив).

Результаты исследования уровня цитокинов до начала терапии (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа в различные сроки от начала терапии представлены в таблице 3 (указано медиана (Ме) и межквартильный интервал между 25 и 75 % перцентилем (МКИ), концентрации цитокинов в пг/мл).

Таблица 3 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	Ответ n = 9 (Ме, МКИ)	Не-ответ n = 14 (Ме, МКИ)	Ответ n = 10 (Ме, МКИ)	Не-ответ n = 19 (Ме, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	57,62 26,11–114,02	21,2 14,12–50,47	21,13 15,52–114,2	26,11 13,39–60,66
ИЛ-4, пг/мл	101,47 22,52–275,1	15,17 12,82–20,57	23,08 12,83–150,32	18,95 13,34–52,65
ИЛ-1β, пг/мл	309,08 81,49–1851,92	57,66 27,62–153,63	85,32 27,62–177,46	100,16 42,29–289,77
ФНО-α, пг/мл	141,03* 52,31–372,89	48,22 43,8–77,7	49,21 43,52–217,5	49,57 43,52–73,76

Достоверные различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием, ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, эффективность лечения препаратами интерферона была наибольшей по оценке устойчивого или длительного вирусологического ответа у больных ХГС с умеренной степенью фиброза (57,1 %, $p < 0,05$ при сравнении с больными циррозом печени, метод сравнения двух пропорций). У больных циррозом печени, обусловленным вирусом гепатита С, устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался ни в одном случае и реже встречался биохимический ответ (37,5 %) в эти сроки наблюдения. Первичный вирусологический ответ был примерно одинаковым у пациентов со слабым (57,1 %) и умеренным склерозом (66,7 %) и без признаков фиброза (66,7 %) в ткани печени. Первичный биохимический ответ чаще встречался у пациентов с умеренной степенью склероза (66,7 %). Вирусологический ответ на курс интерферонотерапии значимо чаще ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5 %, $p = 0,038$) и анти-HCV IgM (75,0 %, $p = 0,040$). Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут использоваться и в качестве

У лиц с ранним вирусологическим ответом (через 3 месяца от начала лечения) уровни всех исследованных цитокинов были выше, чем у пациентов с отсутствием этого ответа (достоверно только для ФНО-α, $p = 0,032$).

Более высокие уровни провоспалительного цитокина ФНО-α в группе ответивших на терапию через 3 месяца лечения, чем у не ответивших свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV [74] у этих больных перед началом лечения для прогнозирования раннего вирусологического ответа. У лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом или не-ответом уровни исследованных цитокинов перед началом лечения были примерно одинаковыми.

прогностических факторов эффективности интерферонотерапии. Более высокие уровни ($p = 0,032$) провоспалительного цитокина ФНО-α (Ме 141,03 пг/мл) в группе ответивших на терапию через 3 месяца лечения, чем у не ответивших (Ме 48,22 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования раннего вирусологического ответа. У лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом или не-ответом уровни исследованных цитокинов перед началом лечения были примерно одинаковыми.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Карпов, В. В. Хронический гепатит С / В. В. Карпов // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 2. — С. 55–74.
- Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6 — С. 3–7.
- Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2003. — 216 с.
- Майер К. П. Гепатит, последствия гепатита / К. П. Майер; пер. с нем. А. А. Шеггулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 159 с.

5. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61–64.
6. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — 2-е изд. — СПб., 1997. — 280 с.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 956–961.

8. Hoomagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoomagle, A. M. Di Bisceglie // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336, № 5. — P. 347–356.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. June 10-12.2002. // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 3–20.

Поступила 17.02.2009

УДК 615.468.6(476)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАПИЛЛЯРНОСТИ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, И ШОВНОГО МАТЕРИАЛА, ОБРАБОТАННОГО ПОЛИ-ПАРА-КСИЛИЛЕНОВЫМ ПОКРЫТИЕМ

Д. Н. Бонцевич, Б. О. Кабешев, А. С. Князюк

Гомельский государственный медицинский университет

На сегодня актуальной проблемой для хирурга является выбор шовного материала. В силу отсутствия собственного производства шовного материала в Беларуси на рынке медицинских изделий представлено большое разнообразие хирургических нитей как известных, так и малоизвестных производителей. В связи с этим проведение исследования и анализа физических свойств шовного материала весьма актуально. Нами проведён сравнительный анализ капиллярности шовного материала как одного из свойств, хирургических нитей представленных на рынке медицинских изделий Республики Беларусь и нитей, модифицированных поли-пара-ксилеленовым покрытием.

Ключевые слова: шовный материал, капиллярность, поли-пара-ксилеленовое покрытие.

COMPARATIVE PARAMETERS OF CAPILLARITY OF SUTURE MATERIAL AVAILABLE IN BELARUSSIAN MARKET AND PARYLENE-TREATED SUTURE MATERIAL

D. N. Bontsevitch, B. O. Kabeshev, A. S. Knyazyuk

Gomel State Medical University

At present an actual problem for the surgeon is the choice of suture material. Due to the absence of own manufacturing of suture material in Belarus in the iatrotechnics market the big variety of surgical threads both of popular and little-known manufacturers has been presented. In this connection the performance of research and the analysis of physical properties of suture material have been quite actual. We carried out the comparative analysis of capillarity, as one of the properties of suture material, surgical threads presented in the market of iatrotechnics in Belarus and threads modified by polyparaxilene covering.

Key words: suture material, capillarity, polyparaxilene covering.

Введение

Соединение тканей является неотъемлемым и важным этапом любого хирургического вмешательства, качество выполнения которого во многом зависит от используемого шовного материала и определяет исход операции. В связи с развитием различных направлений хирургии в периодической медицинской литературе можно встретить многочисленные публикации с описанием разных методик сопоставления тканей, что подтверждает сложность и нерешенность данной проблемы. Сегодня в хирургии имеется несколько вариантов соединения тканей — хирургический шов, аппаратный шов, клеевое соединение, сварка тканей лазером. Каждому из них в той или иной степени присущи определенные недостатки и преимущества [4, 5, 6]. Наиболее распространенным в настоящее время является соединение тканей посредством хирургического шва [5, 8, 9].

Многообразие шовного материала, используемого в клиниках, свидетельствует о нерешенности проблемы «идеальной» хирургической нити. Так, в последнее время наблюдается тенденция к ограничению использования шовного материала природного происхождения в чистом виде, что обусловлено его высокой реактогенностью. На смену традиционному шовному материалу пришли синтетические нити, которые наряду с высокой прочностью имеют заведомо известные сроки деградации в организме, обладают биоинертностью, при имплантации в ткани вызывают слабую тканевую реакцию. Использование синтетического шовного материала привело к некоторому снижению количества послеоперационных гнойных осложнений [3, 5, 7, 11]. Некоторые авторы отмечают снижение гнойных осложнений при «чистых» операциях в 2 раза, что связывают с применением синтетических нитей [1, 2, 3]. Однако синтетический шовный материал не лишен не-

достатков: нити имеют плохие манипуляционные качества, меньшую надежность узла, высокую стоимость и так же, как шовный материал природного происхождения, могут быть источником инфекции. Поэтому исследования и технические разработки, направленные на усовершенствование шовного материала, остаются весьма актуальными.

При оценке качеств хирургической нити учитываются следующие физические характеристики: капиллярность, диаметр, прочность, эластичность, атравматичность, манипуляционные свойства [4].

Одним из достаточно важных свойств шовного материала является капиллярность [1, 2, 4]. Капиллярность — это свойство шовного материала впитывать и удерживать жидкость в тонких порах и трещинах под воздействием сил поверхностного натяжения, возникающих на границе сред «вода» – «шовный материал» – «газ». Под воздействием этих сил жидкость способна подниматься на значительную высоту. Капиллярность определяется полярной совмещающей поверхностной энергией материала и характерна для полифиламентных шовных материалов. Высокая капиллярность способствует проникновению и распространению вдоль волокна жидкости и микроорганизмов, что становится причиной гнойно-воспалительного процесса [4, 13].

Целью нашего исследования является объективная характеристика капиллярности полифиламентного шовного материала как одной из его физических характеристик, представленного на рынке Республики Беларусь и шовного материала, обработанного специфическим полимерным поли-пара-ксилеленовым покрытием.

Материал и метод

Материалом для исследования послужил шовный материал, представленный на рынке медицинской техники Республики Беларусь на момент написания статьи. Для сопоставимости результатов мы использовали нити только 3-метрического размера, условный номер 2/0. Исследование капиллярности нитей проводили в соответствии с ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств». При определении капиллярности по ГОСТ 3816-81 отрезки нитей длиной по 50 см с покрытием и без него помещали в зажим штатива. К свободному концу нити прикрепляли груз — 2 стеклянные палочки. Затем груз погружали в раствор красителя (0,5 % бихромата калия в дистиллированной воде). По прошествии 1 часа измеряли высоту подъема жидкости по нити от поверхности раствора. Определяли также капиллярность нитей за сутки. При этом в целях устранения погрешностей, вызванных суточными колебаниями температуры, штатив с образцами помещался в эксикатор, а тот, в свою очередь, в термостат при температуре 37°C. Кроме того, мы выполняли оценку капиллярности традиционного и модифицированного шовного материала поли-пара-ксилеленовым покрытием после стерилизации последним различными методами: автоклавирование и стерилизация окисью этилена.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты исследования капиллярности полифиламентного шовного материала, реализуемого на рынке медицинской техники Беларуси.

Таблица 1 — Капиллярность шовного материала

Материал	Поли/моно	Плетение	Покрытие	Фирма	Наименование нити	Капиллярность	
						за 1 ч	за 24 ч
Капрон	Поли	Круч.	Нет	Фиатос		68	74
Капрон	Поли	Плет.	Воск	Ethicon	Nurolon	0	0
Капрон	Поли	Плет.	Нет	Волоть		92	96
Лавсан	Поли	Плет.	Полибутиллат	Ethicon	Ethibond	60	94
Лавсан	Поли	Плет.	ПТФЭ	ErgonEst	Cardioerg	51	70
Лавсан	Поли	Плет.	Силикон	B/Braun	PremiCron	0	0
Лавсан	Поли	Плет.	Нет	Волоть	Полиэфир-ПМД	30	46
Лавсан	Поли	Плет.	Силикон	Cardiopoint	Ti-Cron	0	0
ПГА	Поли	Плет.	Поликапролакт	Bi-Color	Dexon*II	110	114
ПГА	Поли	Плет.	Гликонат	B/Braun	Safil	0	108
Полиамид	Псевдомоно		Полиамид	Ergon sutramed	Супрамид	6	54
Полигликолевая кислота			Покрывает полимеризованной молочной кислотой и N-лаурилом с L-лизином	Ergon est	Дарвин	0	112
Полиэстер	Поли	Плет.	Силикон	Ergon est	Терилен	0	0

Окончание таблицы 1

Материал	Поли/моно	Плетение	Покрытие	Фирма	Наименование нити	Капиллярность	
						за 1 ч	за 24 ч
Полиэфирный полиуритан			Нет	Эргон эст	Максилен	0	0
Шелк	Поли	Круч.	Нет	Фиатос		70	80
Шелк	Поли	Плет.	Нет	Волоть		0	26
Шелк	Поли	Плет.	Воск и силикон	В/Braun	Silkam	0	2
Шелк	Поли		Нет	Ethicon	Silk	10	20
Шелк	Поли	Плет.	Воск	Ergon est	SETA	0	0

Как видно из таблицы 1, наибольшей капиллярностью обладают такие полифиламентные нити без покрытия, как капрон, лавсан, шелк — одни из наиболее часто используемых в хирургической практике. На капиллярность большое влияние оказывает покрытие. Так, например, нити, покрытые силиконом и воском, гидрофобны обладают низкой, практически нулевой капиллярностью, но с другой стороны страдают манипуляционные свойства шовного материала. В связи с этим для покрытия шовного материала нами был предложен полипара-ксилелен. Полипара-ксилелен нашел широкое применение в качестве защитных и капсулирующих покрытий в микроэлектронике, радиотехнике, военной и ракетно-авиационной технике. Ведущими странами по применению полипара-ксилеленовой-технологии являются США, ФРГ, Россия, Япония. В последние десятилетие наметилось широкое применение полипара-ксилелена в медицинской технике для придания биоинертности эндопротезам и лапароскопическому инструменту, получения электроизоляционных слоев в вживляемых электрических устройствах и антифрикционных покрытий. Полипара-ксилелен обладает хорошей биосовместимостью и биостабильностью, сравнимой только с политетрафторэтиленом (тефлон). Полипара-ксилелен зарегистрирован в United States Pharmacopeia (USP), где по результатам биологических тестов был отнесен к 6 классу пластмасс. Исследования с использованием дип-

лоидных эмбриональных клеток легкого человека показали, что полипара-ксилеленовое покрытие имеет хорошую совместимость с живыми клетками. Человеческие клетки пролиферировали и образовывали на полипара-ксилеленовом покрытии морфологически нормальные ткани. Имеется food and drug Administration (FDA) регистрация и ISO 9002 сертификация.

Для нанесения полипара-ксилеленового покрытия нами был выбран капрон, шелк и лавсан без покрытия производителя «Волоть 3» метрического размера, условный номер 2/0. Капиллярность шовного материала с полипара-ксилеленовым покрытием оказалась значительно ниже, чем без покрытия (рисунок 1).

Таким образом, нанесение полипара-ксилеленового покрытия на шовный материал до стерилизации предотвращает значительное увеличение капиллярности хирургических нитей.

Исследование шовного материала, модифицированного полипара-ксилеленовым покрытием разной концентрации, после стерилизации паром и окисью этилена показало, что капиллярность несколько увеличилась. В большей степени увеличение капиллярности произошло после стерилизации паром, чем окисью этилена, но в любом случае меньше, чем у шовного материала без полипара-ксилеленового покрытия. Разница в капиллярности шовного материала с разной концентрацией полипара-ксилеленового покрытия оказалась незначительной (таблица 2).

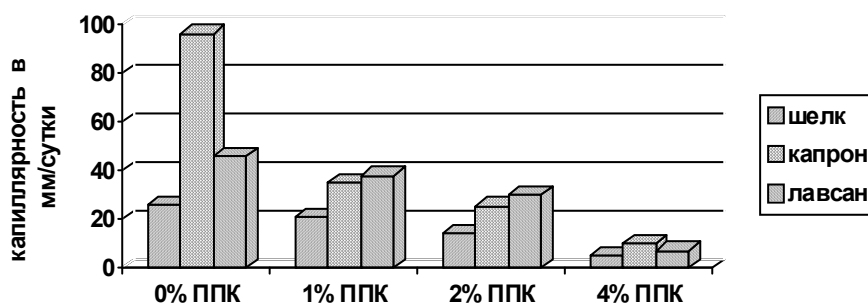


Рисунок 1 — Капиллярность традиционного шовного материала и модифицированного шовного материала с различным количеством полипара-ксилеленового покрытия без стерилизации. Шелк и модифицированный шовный материал на основе шелка, капрон и модифицированный капрон, лавсан и модифицированный лавсан. Изменения достоверны по отношению к контролю $p < 0,05$ (традиционный шовный материал без полипара-ксилеленового покрытия)

Таблица 2 — Капиллярность за 24 часа шовного материала с ППК покрытием после стерилизации паром и окисью этилена

Стерилизация	Материал	Без ППК	1 % ППК	2 % ППК	4 % ППК
Пар	Лавсан	188	61	51	52
	Капрон	151	83	69	66
	Шелк	124	42	22	18
Окись этилена	Лавсан	111	32	22	15
	Капрон	90	41	38	18
	Шелк	89	39	14	8
Без стерилизации	Лавсан	46	38	31	7
	Капрон	96	35	28	10
	Шелк	26	20	15	5

В результате проведенного исследования мы пришли к следующим **выводам**:

1. Наибольшей капиллярностью обладают такие полифиламентные синтетические нити без покрытия, как капрон, лавсан, шелк, которые наиболее часто используются в хирургической практике.

2. Нанесение покрытия на полифиламентные нити значительно снижает капиллярность. Силиконовое покрытие позволяет максимально улучшить одно из качеств шовного материала — капиллярность.

3. Нанесение поли-пара-ксилеленового покрытия приводит к значительному снижению капиллярности капрона, лавсана и шелка.

4. При стерилизации модифицированного поли-пара-ксилеленовым покрытием шовного материала паром и окисью этилена капиллярность остается на более низком уровне по сравнению с шовным материалом без покрытия.

Таким образом, использование поли-пара-ксилеленового покрытия является эффективным мероприятием в получении шовного материала, обладающего улучшенными физико-химическими характеристиками — в частности, более низкой капиллярностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Толстых, П. И. Биологически активные перевязочные и хирургические шовные материалы / П. И. Толстых // Хирургия. — 1988. — № 4. — С. 3–8.
2. Бирюкова, Н. Н. Изучение воздействия сред организма на шовные материалы из капрона в эксперименте. Приборы, инструменты и аппараты для хирургии: сб. ст. / Н. Н. Бирюкова, Ю. И. Филиппов, Г. И. Осипов : сб. ст. / Всесоюз. науч. мед.-техн. о-во. — 1988. — С. 61–64.

3. Буянов, В. М. Интраоперационная профилактика нагноения послеоперационных ран / В. М. Буянов, С. С. Маскин // Хирургия. — 1990. — № 9. — С. 132–135.

4. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Египев, О. А. Удотов. — М.: График Труп, 2000. — 93 с.

5. Выбор шовного материала при формировании желчеотводящих анастомозов / Б. В. Поздняков и [др.] // Хирургия. — 1989. — № 9. — С. 23–24.

6. Измайлов, Г. А. Новые подходы к оценке клинической эффективности шовных материалов на современном уровне технического обеспечения ушивания ран / Г. А. Измайлов, С. Г. Измайлов, А. Н. Попов // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. II Междунар. конф., Москва, 21–22 нояб. 1995 г. — М., 1995. — С. 316–319.

7. Каншин, Н. Н. Применение антимикробного шовного материала для профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений / Н. Н. Каншин, К. Р. Александров, А. В. Воленко // Актуальные вопросы хирургической инфекции : материалы науч.-практ. конф., 19–20 сент. 1991 г. / Семипалат. гос. мед. ин-т и др. ; редкол.: Ж. Ш. Жумадилов (отв. ред.) [и др.]. — Семипалатинск, 1991. — С. 72–73.

8. Кузин, М. И. Хирургические рассасывающиеся шовные материалы / М. И. Кузин, А. А. Адамян, Т. И. Винокурова // Хирургия. — 1990. — № 9. — С. 152–157.

9. Реакция тканей на рассасывающиеся хирургические шовные материалы и ее практическое значение / В. К. Калинин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 1988. — № 11. — С. 130–133.

10. Чхиквадзе, Т. Ф. Рассасывающиеся синтетические шовные материалы / Т. Ф. Чхиквадзе, Н. К. Зарнадзе // Хирургия. — 1990. — № 12. — С. 154–158.

11. Шевченко, А. С. Современные представления об использовании шовного материала в хирургической и гинекологической практике / А. С. Шевченко // Медицина сегодня и завтра. — 1998. — № 1. — С. 161–168.

12. Язева, Г. Г. Сравнительная характеристика биологической реакции тканей матки на хирургические нити: карбилан, этибонд, эталон и супрамид / Г. Г. Язева, М. А. Жердев // Курский гос. мед. ун-т. — Курск, 1998. — 11 с.

13. Sabiston, C. D. Textbook of surgery / C. D. Sabiston. — Toronto : Saunders Company. — 1986. — 850 p.

Поступила 16.02.2009

УДК 61:621.717

НАНОТЕХНОЛОГИИ И ИХ ВОЗМОЖНОСТИ

Б. О. Кабешев, Д. Н. Бонцевич, С. М. Бордак

Гомельский государственный медицинский университет

Нанотехнология как наука стала формироваться в конце двадцатого века, что прежде всего было связано с основополагающими работами Норюо Тапигучи и Ричарда Фейнмана изобретением в 1981 году сканирующего туннельного микроскопа Гердом Биннигом и Генрихом Рорером из Цюрихской лаборатории ИВМ (Швей-

цария). Бурное развитие нанотехнологии началось в начале двадцать первого века и связано с утверждением и финансированием национальных программ развития этой отрасли науки в США, Японии и Китае. На сегодняшний день нанотехнологии как отрасль науки открывают большие перспективные направления в развитии информационных технологий и электроники, методов получения материалов и их обработки, охране окружающей среды и энергетике, биологии и медицине, сельском хозяйстве, авиации и космической индустрии.

В статье изложены основные исторические и принципиальные моменты развития нанотехнологии как науки. Сделан акцент на уже существующих и активно разрабатывающихся возможностях нанотехнологии как науки в медицинской отрасли. Статья представляет интерес как в общеобразовательном так и научном смысле.

Ключевые слова: нанотехнологии, медицина.

NANOTECHNOLOGIES AND THEIR FACILITIES

B. O. Kabeshev, D. N. Bontsevitch, S. M. Bordak

Gomel State Medical University

Nanotechnology as the science began to be formed in the end of the twentieth century, that first of all has been connected with basic works of Norio Taniguchi and Richard Fejnman and the invention in 1981 of a scanning tunnel microscope by Gerd Binnig and Henry Rorer from Zurich laboratories IBM (Switzerland). Rapid development nanotechnology has begun in the beginning of the twenty first century and is connected with the statement and financing of national programs of development of this branch of a science in the USA, Japan and China. For today nanotechnology as branch of a science greater perspective directions in development of information technologies and electronics, methods of reception of materials and open their processings, preservation of the environment and power, biology and medicine, an agriculture, aircraft and the space industry.

In clause the basic historical and basic moments of development nanotechnology as sciences are stated. It is emphasized on already existing and actively developed opportunities nanotechnology as sciences in medical branch. Clause is of interest as in general educational and scientific sense.

Key words: nanotechnology, medicine.

Термин «нанотехнология» впервые был использован японским ученым Norio Taniguchi (Tokyo Science University) в 1974 г. на конференции Японского общества точного машиностроения в докладе «Об основной концепции нанотехнологии». Однако, по общему мнению, первенство идеи отдается знаменитому американскому физика, создателю квантовой электродинамики, нобелевскому лауреату Ричарду Фейнману, который высказал ее в известной лекции с аллегорическим названием «Там внизу полным-полно места» еще в 1959 г. Он предложил инженерам уместить 24 тома энциклопедии Британика на конце обычной булавки. Фейнман рассказал аудитории о фантастических перспективах, которые предполагает изготовление материалов и устройств на атомном или молекулярном уровне, призывая к миниатюризации ряда «нисходящих» принципов[2, 3, 9].

Следующим важнейшим шагом в развитии нанотехнологий явилось изобретение Гердом Биннигом и Генрихом Рорером из Цюрихской лаборатории IBM (Швейцария) в 1981 г. сканирующего туннельного микроскопа, за что они были удостоены Нобелевской премии по физике в 1986 г. Не вдаваясь в подробности, описать работу сканирующего туннельного микроскопа можно следующим образом. Острая игла, на которую подано небольшое напряжение, движется над поверхностью мате-

риала на расстоянии около 1 нм. С острия иглы на поверхность туннелируют электроны, и возникает небольшой ток, величина которого в большой степени зависти от расстояния между иглой и поверхностью: изменение этого расстояния на величину, меньшую размера единичного атома, вызывает резкое изменение тока — на порядок. Таким образом, можно «различить» на поверхности материала единичные атомы. Кроме того, туннельный микроскоп обладает принципиально новыми свойствами по сравнению со своими предшественниками — с его помощью можно не только видеть отдельные атомы, но и, прикладывая то или иное напряжение, воздействовать на них — перемещать в пространстве. В 1991 г. Сумио Лиджима (Корпорация NEC, ранее — Электрическая компания «Ниппон») сделал открытие не меньшей важности — углеродные нанотрубки.

В 1996 г. Mike Росо сформировал центр, состоящий из академиков, промышленников и ученых различных американских лабораторий, чтобы определить национальную стратегию в области нанотехнологий. В марте 1999 г. Росо представилась возможность побеседовать с советниками президента Клинтона и на проект он получил 490 млн долларов (только на 10 миллионов меньше чем сам Росо рассчитывал). Формально проект «Национальная нанотехнологическая инициатива» объявлен президен-

том США Биллом Клинтоном в январе 2000 г. Расходы США на нанотехнологии с 2006 по 2008 гг. составили 3,7 млрд долларов, Японии за этот же период — около 3 млрд долларов. В рамках шестой программы развития исследований и технологий в 2002–2006 гг. Еврокомиссией было выделено 1,7 млрд долларов, и видимо эта сумма на 2007–2013 гг. будет увеличена до 7,5 млрд долларов. Правительство Китая инвестировало за 2003–2007 гг. около 600 млн долларов. По оценкам Национального научного фонда США, к концу 2010 г. расходы на нанотехнологии в США составят 1 трлн долларов на мировом рынке [1–5, 9].

В настоящее время нет однозначного исчерпывающего определения понятия «нанотехнология». Относительно этого ведутся дискуссии, поскольку данная область затрагивает не только технику, но и политику, и этику. Самое простое и часто встречаемое определение звучит так: нанотехнология — это общий термин, применимый к исследованиям и инженерным разработкам, проводимым в наномасштабе, другими словами, на атомарном или молекулярном уровне.

Нанометр (нм) — одна миллиардная часть метра или размер десяти атомов водорода, расположенных плотно. Для примера: диаметр человеческого волоса составляет около 20000 нм.

Наночастицы, наноструктуры — структуры, размеры которых по одному из измерений составляют 1–100 нанометров. Различают естественные и искусственные наночастицы. Естественные биологические и небологические наночастицы не являются новыми для человека. На протяжении тысячелетий эволюции человек сталкивается с воздействием естественных наночастиц и выработал адаптационные и защитные механизмы, адекватные естественному воздействию.

В последние годы были синтезированы и широко внедрены в различные отрасли производства искусственные наночастицы, создаваемые в ходе специальных технологических процессов. Повышенный интерес к наночастицам обусловлен их уникальными свойствами, такими как высокая механическая прочность, устойчивость к химическим воздействиям, поверхностная активность, а также особенностями их структуры, позволяющими создавать на их основе новые материалы и устройства.

Следует отметить, что наблюдается отличие как физических, так и химических свойств наночастиц веществ по сравнению с теми же веществами в растворенном (ионизированном) или каком-нибудь другом виде.

В целом в технологии создания наноструктур существуют только два подхода. Эти подходы условно принято называть технологиями

«сверху-вниз» и «снизу-вверх». Есть две основные группы методов получения наночастиц металлов: физические (измельчение массивного вещества до частиц соответствующих размеров) и химические — создание агрегатов из более мелких частиц. Химические методы основаны на восстановлении ионов металлов до атомов в растворе; с появлением атомов металлов начинается процесс агрегации атомов и ионов с образованием наночастиц. Вещество в наносостоянии очень реакционноспособно, так как обладает огромной удельной поверхностной энергией; поэтому наночастицы легко могут агрегировать друг с другом, взаимодействовать с теми или иными веществами во внешней среде, разрушаться, окисляться и т. д. С одной стороны, это плюс, так как есть множество вариантов применения этой способности наночастиц, прежде всего для получения новых соединений с заданными свойствами, с другой, это сильно сокращает время их жизни. В то же время понятно, что для практического применения наночастиц время их жизни должно быть достаточно велико; отсюда вытекает, что наиболее ценными оказываются те методы, которые дают возможность получать достаточно стабильные частицы металла в наноразмерном состоянии. На сегодняшний день существуют разные варианты химического синтеза, различающиеся типом восстановителя, способом стабилизации наночастиц и другими особенностями [1–4, 9].

Исторически первыми (в 1985 г.) созданы искусственные наночастицы, имеющие в основе атомы углерода. В природе углерод представлен двумя основными аллотропными формами — графитом и алмазом. В лабораторных условиях были синтезированы новые формы — фуллерены и позднее нанотрубки. Главная особенность этих структур их каркасная форма: они выглядят как замкнутые, пустые внутри оболочки. Самая известная из углеродных каркасных структур это фуллерен C_{60} . В конце 80-х и начале 90-х годов, после того как была разработана методика получения фуллеренов в макроскопических количествах, было обнаружено множество других, как более легких, так и более тяжелых фуллеренов: начиная от C_{20} (минимально возможного из фуллеренов) и до C_{70} , C_{84} . В 1991 г. были обнаружены цилиндрические углеродные образования, получившие названия нанотрубок. Нанотрубки представляют собой одно- или двухслойные цилиндрические структуры из атомов углерода, прямые или спиральные.

Углеродные нанотрубки (УНТ) обладают уникальным сочетанием свойств, открывающих широкие перспективы их применения в составе композитных материалов или устройств нанометровых размеров. Эти свойства — ме-

ханическая прочность, во много раз превышающая прочность стали, развитая поверхность, электропроводность, химическая инертность. Кроме того, свойства УНТ могут быть изменены вследствие химических модификаций. Уже сейчас на основе углеродных нанотрубок создаются электронные устройства нанометровых размеров. Ожидается, что в обозримом будущем они заменят многие элементы в электронных схемах различных приборов, в том числе современных компьютеров. Впрочем, используют нанотрубки не только в электронике. В продаже уже есть ракетки для тенниса, армированные углеродными нанотрубками для ограничения скручивания и обеспечения большей мощности удара. Применяют их и в некоторых деталях спортивных велосипедов.

В настоящее время в отдельных исследованиях на животных при воздействии УНТ показаны дозозависимые воспалительные реакции в легких с образованием гранулем и фиброзом.

Другая группа искусственных наноматериалов, имеющая наибольшее коммерческое применение в настоящее время, представлена нанопорошками металлов и их оксидами, прежде всего TiO_2 , ZnO , Al_2O_3 , Ag . Эти нанопорошки используются, например, в лакокрасочной промышленности, в косметике, в качестве химических катализаторов, в полупроводниковой промышленности [6, 7, 9]. О бактерицидных свойствах металлического серебра и его соединений известно с незапамятных времен. К настоящему времени антибактериальные свойства серебра всесторонне изучены. Представляется маловероятным, что микроорганизмы в процессе мутаций способны вырабатывать резистентность к серебру, так как его ионы атакуют большое количество разнообразных белковых объектов в клетке. Это ценное свойство стало особенно актуальным в настоящее время с появлением все большего количества штаммов болезнетворных бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам. Бактерицидные свойства металлического серебра связаны с его медленным окислением и высвобождением ионов в окружающую среду. Наночастицы обладают большой антибактериальной активностью благодаря своей развитой поверхности, обеспечивающей максимальный контакт с окружающей средой. Таким образом, становится очевидным то обстоятельство, что бактерицидный эффект наночастиц находится в сильной зависимости от их размера и возрастает с его уменьшением. Изучение фундаментальных вопросов, касающихся механизмов антибактериального действия наночастиц серебра, находится на начальном этапе своего развития. Тем не менее в литературе появляется все больше публикаций об использовании

бактерицидных свойств серебряных наночастиц в решении прикладных медицинских и промышленных задач. Так, создание аминированной пленки полиэтилентерефталата, содержащего серебряные кластеры и обладающего высокой антикоагуляционной и бактерицидной активностью, может иметь потенциальное применение в поверхностном модифицировании различных медицинских устройств, особенно сердечно-сосудистых имплантантов. Наночастицы серебра могут быть использованы для модификации традиционных и создания новых материалов, покрытий, дезинфицирующих и моющих средств (в том числе зубных и чистящих паст, стиральных порошков, мыла), косметики. Покрытия и материалы (композитные, текстильные, лакокрасочные, углеродные и др.), модифицированные наночастицами серебра, могут быть использованы в качестве профилактических антимикробных средств защиты в местах, где возрастает опасность распространения инфекций: на транспорте, на предприятиях общественного питания, в сельскохозяйственных и животноводческих помещениях, в детских, спортивных, медицинских учреждениях. Наночастицы серебра можно использовать для очистки воды и уничтожения болезнетворных микроорганизмов в фильтрах систем кондиционирования воздуха, в бассейнах, душах и других местах массового посещения [6, 7, 8, 10].

Особый интерес представляют пути проникновения наночастиц в организм, их распределение и выделение. Основные пути возможного поступления наночастиц в организм через дыхательные пути и легкие при вдыхании, через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и наименее вероятный через кожу. Вдыхание аэрозолей наночастиц, искусственных или естественных, может приводить к отложению этих частиц в дыхательных путях и легких и дальнейшему проникновению в другие органы и системы. Основные пути миграции наночастиц из легких и дыхательных путей — движение вдоль слоев эпителия (мукоцилиарный транспорт), перенос в системном кровотоке, распространение по ходу нервных волокон. Проникая в различные органы и системы организма, наночастицы, по некоторым данным, могут вызывать неблагоприятные эффекты. К сожалению, неоспоримым является и то, что в определенных условиях многие наночастицы (в том числе и серебряные, хотя, возможно, и в меньшей степени) способны оказывать крайне негативное влияние на живые системы, иногда вызывающие тяжелые и необратимые изменения в структурных элементах организма. В силу этого стала развиваться отдельная область медицины — нанотоксикология. Результатом развития этой отрасли медицины должно стать

создание высокоэффективных и малотоксичных препаратов на основе наночастиц с учетом всех их особенностей, направленных на борьбу за здоровье человека. Таким образом, однозначно охарактеризовать различные наночастицы с позиции их потенциальной опасности для здоровья человека в настоящее время затруднительно. Нередко противоречивые данные немногочисленных исследований касаются биологических эффектов только нескольких разновидностей наночастиц [6, 7, 10].

На сегодняшний день, когда речь заходит о нанотехнологиях, представляются сверхбыстрые компьютерные чипы, новые сверхстойкие материалы или даже гипотетические самовоспроизводящиеся наномашинки. Эти чудеса нанотехнологии связаны прежде всего с достижениями физики, химии и техники, однако широта охвата и возможности нанонауки этим не ограничиваются. На стыке двух миров (физико-химического и биологического) образовалась новая стремительно развивающаяся область знания — нанобиология. Самым очевидным примером слияния нанотехнологии и биологии является использование нанотехнологических продуктов для обнаружения, количественной характеристики или качественного исследования биологических систем. Преимущество использования нанотехнологии для этих целей заключается в уникальных физических явлениях, которые могут происходить в нанометровом мире. Многие электрические и оптические процессы, которые протекают в нанометровом масштабе, реагируют на присутствие даже единичных активных биомолекул, что позволяет разрабатывать сверхчувствительные аналитические методы и приборы. Например, биодатчики или биочипы — высокочувствительные сенсоры, которые могут реагировать на отдельные молекулы белков или нуклеиновых кислот, в том числе химически или генетически модифицированные. Есть биодатчики с высочайшей производительностью и сверхмалые датчики, которые используют очень небольшие количества исследуемого биоматериала и реактивов. Существуют механоэлектрические системы размером в несколько нанометров, основанные на биологических закономерностях, которые трансформируют механические усилия величиной в несколько пиконьютонов в регистрируемые электрические сигналы. С помощью биологических наночипов можно проводить диагностику соматических и инфекционных заболеваний, в том числе видовую идентификацию возбудителей особо опасных инфекций и токсинов. Наночастицы будут использоваться как лекарственные препараты нового поколения, а также как контейнеры для адресной доставки лекарств в клетки-мишени. Медицинские на-

нороботы смогут устранять дефекты в организме больного человека путем управляемых нанохирургических вмешательств. Обсуждается возможность создания искусственных органов, принципиально новых типов перевязочных материалов с антимикробной, противовирусной и противовоспалительной активностью. Нанопокрывание стальных хирургических инструментов гиалуроновой кислотой и гепарином в 5 слоев обеспечивает антикоагулянтные свойства.

Получены наночастицы перорального назначения с оптимальной для адгезии в желудочно-кишечном тракте поверхностной плотностью углевода, способные к выраженному захвату пейеровыми бляшками. Обнаружено, что нагруженные лекарством наночастицы способны преодолеть барьер слизистых в ЖКТ в зависимости от покрытия частиц и конформации гликанов. В целях лечения гепатитов получены антивирусные наночастицы 100–300 нм, содержащие α -интерферон и экспонированные дигалактозилдиацил-глицериновые гликаны, узнаваемые лектиновым рецептором асиалогликопротеинов гепатоцитов печени. Достигнут значительный прогресс в имитировании костных имплантатов керамическим наноматериалом.

Произведены синтез в дрожжах (*S. cerevisiae*) рекомбинантных мембранных наносом (40–700 нм) с экспонированными рецепторами обоняния и сенсорным элементом (белком *os-G*) и иммобилизация наносом в сенсорный чип. Показано, что наносомы распознают газовые лиганды (запахи) подобно цельным обонятельным клеткам.

В настоящее время гибридные наноконструкции широко используются в сочетании с антибиотиками или антителами против нежелательных микроорганизмов или раковых клеток. Получены положительные результаты использования аденовирусных векторов для попадания наночастиц Au в опухоль с возможностью дальнейшего воздействия на опухоль инфракрасного лазерного излучения. Отмечена более высокая эффективность более крупных магнитных наночастиц и их агрегатов, используемых *in vivo* в качестве носителей противоопухолевых лекарств. Перспективно использование наноконструкции с фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии, например кремниевых нанокристаллов или двойной фоточувствительной нанолипосомной системы с Zn-фталоцианином и магнитной жидкостью для комбинированной терапии рака, а также соответствующих комплексных фоточувствительных наночастиц Au с однострочной ДНК.

Для наноконструкций биомедицинского назначения важны нетоксичность, биосовместимость и биodeградируемость, за исключением случаев специально задаваемой цитотоксичности в виде антиопухолевых и антимикробных препаратов.

Приведенные данные демонстрируют широкое применение нанобиотехнологии для биологической детекции и диагностики, доставки лекарств, лечения и профилактики болезней. Продолжают быстрыми темпами разрабатываться полимерные наноматериалы и гибридные конструкции на их основе для индустриального применения в биотехнологиях в рамках развития медицинской электроники и возможного создания нанороботов медицинского назначения [1, 2, 8, 9].

Таким образом, нанотехнологии как отрасль науки открывает большие перспективные направления в развитии информационных технологий и электроники, методов получения материалов и их обработки в охране окружающей среды и энергетике, биологии и медицине, сельском хозяйстве, авиации и космической индустрии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Всемирный форум татарских ученых // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88, № 5. — С. 524–525.
2. *Кобаяси Н.* Введение в нанотехнологию; под ред. проф. Л. Н. Патрикеева; пер. с япон. А. В. Хачоян — М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2005. — 134 с.
3. Кто изобрел нанотехнологии? О книге S.Edwards «The nanotech pioneers: Where are they taking us?», Wiley, 2006 // Биомедицинская химия: науч.-практ. журнал. — 2008. — Т. 54, № 1. — С. 13–15.
4. Нанотехнологии в современном мире // Биомедицинская химия: научно-практический журнал. — 2006. — Т. 52, № 1. — С. 30–33.
5. Нанотехнологии в хирургии: современное состояние вопроса и перспективы / В. И. Сороковой [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2002. — № 1 — С.28–30.
6. *Глушкова, А. В.* Нанотехнологии и нанотоксикология — взгляд на проблему / А. В. Глушкова, А. С. Радилов, В. П. Рембовский // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 4–8.
7. *Измеров, Н. Ф.* Нанотехнологии и наночастицы — состояние проблемы и задачи медицины труда. Н. Ф. Измеров, А. В. Ткач, Л. А. Иванова // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 8. — С. 1–4.
8. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин [и др.] // Вестник российской АМН. — 2008. — № 4. — С. 50–55.
9. Нанотехнологии: трезвый взгляд // Мир науки. — Ежеквартальный информационный бюллетень по естественным наукам ЮНЕСКО. — Изд. 5, № 2. — 2007. — Апр.-июнь. — С. 2–7.
10. *Курляндский, Б. А.* О нанотехнологии и связанных с нею токсикологических проблемах / Б. А. Курляндский // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С 2–3.

Поступила 20.10.2008

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 уdk, 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».