

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY

**№ 4 (10)
2006**

Редакционная коллегия

Главный редактор — С.В. Жаворонок (Гомель)
 Зам. главного редактора — А.Л. Калинин (Гомель)
 Зам. главного редактора — Т.М. Шаршакова (Гомель)

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

Редакционный совет:

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

Секретариат: *Е.В. Лашкевич, Н.И. Фенно, С.М. Поладьева, Н.А. Калинина*

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

Компьютерная верстка: *С.Н. Козлович*

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

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

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

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

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

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

Подписано в печать 31.01.2007. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 16,74. Тираж 200 экз. Заказ 27.

Отпечатано на ризографе в издательско-полиграфическом отделе

Учреждения образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

СО Д Е Р Ж А Н И Е

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

И. М. Савченко Основные принципы системной анальгезии.....	7
С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, Г. И. Орлович Пищевая аллергия: эпидемиология, иммуногенетика, профилактика (литературный обзор).....	12
В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки.....	18
С. М. Яковец Контрацепция у женщин в позднем репродуктивном возрасте и в перименопаузе.....	23
Ю. А. Лызикова Клинические особенности трубно-перитонеального бесплодия.....	30
В.М. Мицура, А.П. Демчило, Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, А.-Х. Аль-Шаби Уровни некоторых цитокинов в сыворотке крови и спектр антител к вирусу гепатита С у больных хроническим гепатитом С.....	34
В. В. Берещенко, А. Н. Лызиков, Е. С. Куликова Микрофлора при хирургической инфекции мягких тканей и инфицированных ранах.....	39
А. И. Ковалев, А. А. Соколов Постхолестэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения.....	46
Габиша Саиф Али Интраоперационная противопаразитарная обработка полости эхинококковых кист при эхинококкозе печени.....	51
Н. А. Костко, Г. М. Костин Система гемостаза при истинной полицитемии и хроническом миелолейкозе.....	56
Л. Л. Миронов Динамика показателей лейкограммы у детей с острой почечной недостаточностью и их прогностическое значение.....	63
А. Укла, О. А. Голубев Патоморфологические характеристики сосудистого компонента коммуникационных систем при патологии щитовидной железы по данным аутопсий.....	68
Э. В. Туманов, О. А. Голубев О значении питающих сосудов в морфогенезе атеросклероза аорты.....	73
В. В. Силуянов Гиполипидемическая активность медостатина у больных ИБС при разных типах дислипидемий.....	73
И. В. Карницкая, В. Н. Бондаренко, Е. В. Демидова Характеристика больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.....	80
Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, М. Э. Терешкова, Е. П. Казначеева Результаты применения схемы антиретровирусной терапии «тимазид + хивид + вирасепт» у взрослых и детей.....	84

И. В. Карницкая

Гиперергическая чувствительность к туберкулину как фактор риска возникновения туберкулеза органов дыхания у детей 90

Габиша Саиф Али

Возможности интраоперационной химиотерапии хирургических осложнений аскаридоза органов брюшной полости..... 93

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова

Восстановление карбоксигемоглобина до оксигемоглобина 98

Т. В. Короткевич

Роль функциональной активности коры надпочечников в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови крыс при бактериальной эндотоксинемии 105

ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**Н. В. Каргашева, В. Н. Бортновский**

Современные гигиенические аспекты охраны и укрепления здоровья детей и подростков 112

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**Г. И. Новик, А. В. Сидоренко**

Бифидобактерии: проблемы идентификации и новые технологии пробиотиков медицинского назначения..... 119

Е. И. Михайлова

Метод диагностики скрытой потери крови у больных гастродуоденальными язвами..... 126

В. М. Мицура, О. В. Пантелеева, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев,**И. Л. Павлович, А. В. Воропаева, Аль-Ханса Аль-Шаби**

Применение иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики гепатит С- вирусной (НСV-) инфекции 131

Л. Л. Миронов

Информационная значимость некоторых показателей крови у детей с острой почечной недостаточностью 134

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**В. В. Малиновский**

Клинико-морфологические особенности первичного аспергиллеза легких (наблюдение из практики)..... 139

C O N T E N T

CLINICAL MEDICINE

I. M. Savchenko The base principles of systems analgesia	7
S. V. Fedorovich, N. L. Arsenteva, G. I. Orlovich Food allergy: epidemiology, immunogenetics, prevention (the literary review).....	12
V. N. Beliakouski, E. V. Voropaev Human papillomavirus infection and cervical cancer	18
S.M. Yakovets Contraception at women in late reproductive age and perimenopause	23
J. A. Lyzikova Clinical features of tubo-peritoneal infertility	30
V. M. Mitsura, A. P. Demchilo, E. L. Krasavtsev, S. V. Zhavoronok, Alkhansa Al-Shabi The serum levels of some cytokines and antibodies spectrum to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C	34
V. V. Bereschenko, A. N. Lyzиков, E. S. Kulikova Microflora at a surgical infection of soft tissue and infected wounds.....	39
A. I. Kovalev, A. A. Sokolov Post-cholecystectomy syndrome: reasons and tactics of surgical treatment	46
Ghabisha Saif Ali Antiparasitic internal operation for the cleaning of the echinococcosis cavity in hepatic echinococcosis	51
N. A. Kostko, G. M. Kostin The system of hemostasis for polycythemia and chronic myeloleukosis.....	56
L. L. Mironov Dynamics of leukogram readings in children with acute renal deficiency and their prognostic meaning	63
A. Ukla, O. A. Golubev Pathomorphological characteristics of the vascular component of communication systems at the pathology of the thyroid gland on data autopsy	68
E. V. Tumanov, O. A. Golubev About value of nutrient vessels in morphogenesis atherosclerosis of aorta	73
V. V. Siluyanov Hypolipidemic activity of medostatin in patients with coronary heart disease in different types of dyslipidemia.....	76
I. V. Karnitskaya, V. N. Bondarenko, E. V. Demidova The characteristic of the patients with the HIV-associated tuberculosis.....	80
E. I. Kozorez, S. V. Zhavoronok, M. E. Tereshkova, E. P. Kaznacheeva The results of the first scheme of antiretroviral therapy «timazid+ hivid + viracept» implementation by adults and children	84
I. V. Karnitskaya Hyperergy sensitivity to tuberculin as a risk factor of occurrence pulmonary tuberculosis at children	90

Ghabisha Saif Ali Possibility internal operation chemotherapy surgical complication ascaris.....	93
V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, V. A. Fedorovich Carboxyhemoglobin reduction to oxyhemoglobin.....	98
T. V. Korotkevich The role of adrenal cortex functional activity in regulation of blood lipoproteins cholesterol content in rats at bacterial endotoxemia.....	105

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE

N. V. Kartasheva, V. N. Bortnovsky Contemporary hygienic aspects of children's and adolescent's health protection and improvement.....	112
---	-----

NEW TECHNOLOGIES

G. I. Novik, A. V. Sidarenka Bifidobacteria: the problems of identification and new technologies of probiotics for medicine.....	119
E. I. Mikhailova Method of latent blood loss diagnostics in patients with gastroduodenal ulcers.....	126
V. M. Mitsura, O. V. Panteleeva, S. V. Zhavoronok, E. L. Krasavtsev, I. L. Pavlovich, A. V. Voropaeva, Al-Khansa Al-Shabi A. The use of enzyme-linked immunosorbent assay (EIA) and polymerase chain reaction (PCR) for diagnostics of hepatitis C virus (HCV-) infection	131
L. L. Mironov Informational significance of separate blood parameters in children with acute renal deficiency	134

CASE STUDIES

V. V. Malinovsky Clinical and morphological features initial aspergilliosis of lung (supervision from practice).....	139
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212:612.884

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ АНАЛГЕЗИИ

И. М. Савченко

Гомельский государственный медицинский университет

Системная медикаментозная аналгезия на современном этапе занимает главное место в защите пациента от боли в хирургии. Она достигается при введении пациенту анальгетиков тем или иным способом, обеспечивающим попадание лекарства в системный кровоток. Реализация эффекта анальгетика происходит при его доставке и взаимодействии с соответствующей мишенью в возбуждающих или ингибирующих боль периферических и центральных нервных структурах. Терапевтические агенты могут взаимодействовать с нейротрансмиттерами, модулируя возникновение и прекращение боли.

Ключевые слова: аналгезия, рецепторы, ноцицепция, кетамин, физиология боли, перфалган.

THE BASE PRINCIPLES OF SYSTEMS ANALGESIA

I. M. Savchenko

Gomel State Medical University

The systems medicaments analgesia occupy primary point in protection of surgical patient from pain. The analgesia have been achieved introduced analgesics different ways ensuring the bioavailability of them. Effects of analgesics developing after interaction of agonists to exciting or inhibition nociceptors in peripheral and central nerves structures. The therapeutic agents can interaction with neurotransmitters modality rise or cessation of the pain.

Key words: analgesia, receptors, nociception, ketamine, physiology of pain, perfalgan.

Лечение боли адекватно ее интенсивности прежде всего характеризует гуманное отношение к человеческой личности. В большей степени этим требованиям соответствует системная медикаментозная аналгезия. Боль является индивидуальным субъективным ощущением, включающим сенсорные, эмоциональные и поведенческие аспекты, вызванным имеющимся или вероятным повреждением тканей. Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как: «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях» (IASP, 1979).

Современные знания о патогенезе острой боли, связанной с травмой и воспалением тканей, позволили идентифицировать

основные фармакологические мишени на периферическом и центральном уровнях нервной системы для достижения аналгезии и наметили пути поиска новых потенциальных фармакологических агентов антиноцицептивного действия.

Периферический уровень ноцицепции представлен окончаниями (рецепторы) сенсорных периферических С-волокон (ноцицепторы), активация которых дает начало периферической трансмиссии острой боли. Это происходит при повреждении клеточных мембран и воспалении тканей под влиянием выделяющихся периферических нейротрансмиттеров — простаноидов, брадикинина и его метаболитов, 5-гидрокситриптамина (5 НТ), гистамина, вызывающих сенситизацию и активацию С-волокон. Исследуется также роль в организации периферической ноцицепции других факторов, таких как цитокины, фактор некроза опухолей, способст-

вующих формированию ненормальных (нейропатические) болевых ощущений за счет изменения фенотипа сенсорных нейронов, их связей с симпатическими нейронами [9, 11]. Важная роль в осуществлении периферической ноцицепции принадлежит ионным (H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) и протонным каналам C-волокон, быстро приходящим в состояние активности при раздражении ноцицепторов.

Все указанные нейротрансмиттеры и ионные каналы могут быть мишенями для фармакологической модуляции периферической трансмиссии боли. В этом направлении в мировой науке ведется активный поиск с использованием экспериментальных моделей острой боли. Наряду с этими перспективными исследованиями существуют и реальные фармакологические агенты, ориентированные на определенные периферические мишени, которые уже имеют применение в системе защиты пациента от боли в анестезиологической практике.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно рассматривать как патогенетическое средство защиты периферических болевых рецепторов от сенсилизации благодаря их доказанному антипростагландинному действию. НПВП ингибируют циклооксигеназу, необходимую для синтеза простагландинов (ПГ), в том числе ПГЕ₂-нейротрансмиттера, сенсибилизирующего рецепторы. Таким образом, НПВП защищают болевые рецепторы, следовательно, подавляют периферическую болевую трансмиссию, уменьшают поток импульсации к структурам спинного мозга и опасность центральной сенсилизации, лежащей в основе развития послеоперационного болевого синдрома. Эффективность НПВП как средств периферической антиноцицептивной защиты обоснована в многочисленных научных публикациях зарубежных и отечественных ученых. Обсуждаются методики периоперационного применения НПВП, выбор конкретных препаратов этого ряда, а также ограничения к их применению в связи с их известными побочными свойствами. Собственная многолетняя практика и научный анализ широкого клинического применения разных НПВП в МНИОИ им. П.А. Герцена для профилактической (непосредственно перед началом операции) и последующей послеоперационной периферической анальгезии показали ее высокую эффективность. Такая прак-

тика приводит к значительному снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома и потребности в опиоидном анальгетике: от 30% (при использовании кетопрофена, кеторолака) до 50% (при использовании лорноксикама) [6, 10]. При этом состояние оперированного больного улучшается благодаря отсутствию серьезных побочных эффектов, свойственных опиоидной моноаналгезии (угнетение сознания, дыхания, двигательной активности, нарушение функции желудочно-кишечного тракта — ЖКТ и др.), оптимизируется течение раневого процесса за счет противовоспалительного и противоотечного действия НПВП.

Вместе с тем у каждого конкретного хирургического пациента должны строго соблюдаться противопоказания к применению НПВП при наличии анамнеза язвенной болезни, астмы, геморрагических проявлений, заболеваний почек с биохимическими признаками нарушения их функции.

На последнем Европейском конгрессе анестезиологов (Вена, 2005) НПВП признаны эффективным базовым неопиоидным компонентом послеоперационной анальгезии, в том числе в хирургии одного дня. Назначение НПВП пациентам, выписываемым домой на следующий день после широко распространенных лапароскопических и других операций, позволяет во многих случаях получить достаточную анальгезию без дополнительного использования опиоидного анальгетика или при сокращении его дозы в среднем на 30%. Подчеркивается, что при наличии противопоказаний к назначению НПВП целесообразно применить селективный ингибитор циклооксигеназы-2 из группы коксибов с минимальным ulcerогенным риском, однако коксибы, в свою очередь, могут приводить к сердечно-сосудистым осложнениям и не показаны у пациентов с заболеваниями системы кровообращения. Общий вывод по материалам указанного конгресса в отношении НПВП заключается в том, что преимущества этой группы препаратов, обеспечивающих периферическую антиноцицептивную защиту при хирургической травме, противовоспалительное и противоотечное действие, превышают возможный риск [10]. С этим следует согласиться при условии отказа от их применения при наличии вышеуказанных противопоказаний и ограничении срока терапии первыми 5–7 днями после операции.

Многие годы ведется также изучение роли основного трансдьюсера боли в поврежденных тканях — плазменного брадикинина, а его рецептор B_2 рассматривается как потенциальная мишень для создания новых анальгетических агентов. Специальных анальгетических препаратов — антагонистов рецепторов брадикинина — для клинического применения пока не существует, но практический опыт показывает, что таким действием, вероятно, обладают известные ингибиторы протеаз типа апротинина, уменьшающие продукцию кининоподобных пептидов. Периоперационное применение этих препаратов (контрикал, гордокс, трасилол), особенно в больших дозах (при массивной кровопотере, панкреатите), ассоциируется с минимальной послеоперационной болью или даже полным ее отсутствием. В практике ингибитор протеаз на протяжении многих лет используется как патогенетически обоснованный компонент общей анестезии, послеоперационного обезболивания и интенсивной терапии при обширных онкологических операциях, благодаря его многим полезным свойствам — противовоспалительному, противоотечному, противоболевому, улучшению микроциркуляции, что не только повышает качество обезболивания, но и оптимизирует заживление ран [7].

Изложенные подходы к торможению периферических механизмов формирования болевой импульсации позволяют ограничить ее распространение от ноцирецепторов по С-волокам к нейронам заднего рога спинного мозга — центру организации ноцицепции.

Центральные структуры, ответственные за боль и анальгезию, включают активирующие и ингибирующие системы.

Центральные активирующие системы спинального уровня вступают в действие после прихода болевой импульсации от ноцицепторов в задний рог спинного мозга. Здесь при участии соответствующих типов рецепторов осуществляются сложные взаимодействия разных нейротрансмиттеров (пептиды, возбуждающие аминокислоты), лежащие в основе повышения нейрональной активности и организации трансмиссии боли от спинальных структур к мозгу и мотонейронам. Фундаментальные исследования этих процессов не за-

вершены, но уже определены важные для клиники механизмы формирования центральной сенситизации (гиперчувствительность) и гипералгезии, приводящей к сильной, плохо поддающейся терапии боли. Освобождение субстанции P и ее взаимодействие с рецепторами нейрокинина-1 приводит путем блокады Mg^{2+} рецепторов NMDA к активации последних и как следствие этого — к усилению и пролонгированию возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга в ответ на приходящие с периферии импульсы при наличии очага травмы и воспаления. Результатом активации NMDA-рецепторов является также продукция спинальных простаноидов и оксида азота (NO), участвующих в поддержании центральной гипералгезии. Одним из факторов последней является и активация каналов Ca^{2+} в спинальных терминалях С-волокон и нейронах [2].

Успешная защита пациента от боли в хирургии невозможна без учета этих активирующих механизмов, способных приводить к патологическим персистирующим болевым состояниям, длительно существующим после выполненных хирургических вмешательств и устойчивым к анальгетической терапии.

Реальным средством предотвращения активации NMDA-рецепторов и связанной с ней послеоперационной гипералгезии является кетамин, обладающий экспериментально установленными свойствами антагониста NMDA-рецепторов. В нашей практике кетамин в эмпирически установленной оптимальной «анальгетической» дозе 0,8 мг/кг/ч является обязательным компонентом любой анестезии — общей (внутривенной или ингаляционной) в сочетании с опиоидом, регионарной, комбинированной. В указанной малой дозе кетамин стабилизирует течение анестезии, оптимизирует течение раннего посленаркозного периода, позволяет избежать быстрого развития острого послеоперационного болевого синдрома и психомоторного возбуждения при выведении пациента из общей анестезии, что подтверждает его тормозящее действие на центральные механизмы гипералгезии. Практика показала, что известные недостатки кетамина, удерживающие некоторых специалистов от его применения в составе анестезиологического пособия, проявляются только в считающихся традицион-

ными дозах 2 мг/кг и более, которые использовать нецелесообразно. При регионарных блокадах ввиду возможной «мозаичности» сенсорного блока микродозы кетамина (болюсы по 12,5–25 мг внутривенно) также дают хороший результат, сводя к минимуму дозу фентанила и предотвращая раннюю послеоперационную гипералгезию.

При обширных операциях на органах живота и малого таза с многозональными лимфаденэктомиями, сопровождающимися повреждением и пересечением многочисленных соматических и автономных нервных структур, опасность развития центральной сенситизации и гипералгезии особенно велика в связи с длительно существующей мощной ноцицептивной импульсацией. Поэтому для предотвращения или устранения тяжелого послеоперационного болевого синдрома и органных расстройств (прежде всего длительного нарушения функции ЖКТ) требуется не только продленная эпидуральная анестезия, но и системное (внутримышечное, внутривенное инфузионное) применение опиоидного и неопиоидного анальгетиков, а в ряде случаев (при недостаточном обезболивании) дополнительное подключение постоянной внутривенной инфузии кетамина из расчета 0,1 мг/кг×ч после первоначальной болюсной дозы 12,5 мг. [8]. Роли кетамина в устранении центральной сенситизации и гипералгезии посвящены многие публикации в мировой литературе.

Следует подчеркнуть значительные индивидуальные различия в интенсивности послеоперационного болевого синдрома у различных пациентов при аналогичном масштабе выполненных операций, что обусловлено генетическими особенностями организации эндогенных ноцицептивных и антиноцицептивных систем.

Последними фундаментальными исследованиями установлено, что системное тормозящее воздействие на центральную сенситизацию и гипералгезию может быть также осуществлено с помощью парацетамола. Предполагают, что парацетамол ингибирует фермент COX-3-циклооксигеназу на спинальном уровне, участвующую в синтезе простагландинов — одного из факторов центральной сенситизации [13]. В анестезиологии возможность применения парацетамола появилась благодаря созданию

новой готовой формы препарата для внутривенной инфузии — Перфалган (1 г парацетамола в 100 мл раствора во флаконе).

Анальгетическое действие парацетамола связывают также с серотонинергической системой: повышением концентрации и трансмиссии в ЦНС 5-НТ, дефицит которого имеет место при болевом синдроме [14]. Перфалган находит все более широкое применение в анестезиологии как эффективный и безопасный неопиоидный анальгетик, лишенный гастротоксических и других побочных свойств НПВП. Его инфузию начинают обычно в конце операции, что обеспечивает определенный уровень обезбоживания к моменту выведения пациента из анестезии, а затем продолжают базовую аналгезию Перфалганом, осуществляя его инфузию каждые 6–8 ч (до 4 г в сутки). В Европе Перфалган является анальгетиком первой линии, применяемым для периоперационной аналгезии, на фоне которой доза опиоида и его побочные эффекты снижаются на 30% [5].

Ограничением к назначению Перфалгана является нарушение функции печени и индивидуальная непереносимость парацетамола.

Учитывая роль в процессах ноцицепции активации кальциевых каналов терминальных С-волокон и спинальных нейронов, для снижения интенсивности острой, нейропатической и воспалительной боли могут быть применены также антагонисты кальция [9]. В нашей практике мы используем системное введение обычного верапамила в терапевтических дозах для профилактики и лечения нейропатической боли после обширных операций, сопровождающихся травмой или пересечением нервных стволов и сплетений, но кальциевый блокатор является лишь одним из компонентов комплексной терапии в подобных случаях.

Среди супраспинальных структур, куда поступает восходящий поток болевой импульсации, главная роль принадлежит ядрам таламуса, осуществляющим обработку информации с дальнейшей передачей ее в соматосенсорные и ассоциативные зоны коры и реализацией в ощущение боли и эмоционально-аффективные реакции. Для торможения этих высших отделов ЦНС в анестезиологии применяются разнообразные общие анестетики и гипнотики, дезорганизующие связи подкорковых структур с корой, угнетающие кору головного мозга и сознание.

Выключение сознания можно рассматривать как неспецифическое анальгетическое действие общих анестетиков и гипнотиков, так как они исключают само ощущение боли и связанные с ним эмоциональные реакции. Но общие анестетики и гипнотики не блокируют специальные механизмы ноцицепции, сенситизации и гипералгезии, поэтому они несостоятельны как средства антиноцицептивной защиты без дополнительного использования специальных антиноцицептивных средств.

Центральные ингибирующие системы боли представлены, прежде всего, эндогенным аппаратом опиоидных рецепторов. Известны три типа опиоидных рецепторов — μ , δ , κ . Наибольшее клиническое значение имеют μ -рецепторы — мишень для морфина и большинства других, используемых в медицине, опиоидов. Агонисты μ -рецепторов действуют на уровнях — спинальном, ствола и среднего мозга, а также, безусловно, и высших отделов головного мозга, что пока исследовано недостаточно. Системно введенный опиоид действует фактически на весь организм, так как в указанных структурах ЦНС расположены центры регуляции всех основных физиологических функций, включая жизненно важные. Собственно анальгетическое действие опиоидов на спинальном уровне обусловлено:

а) ограничением освобождения активирующих трансмиттеров, обеспечивающих передачу болевой информации с ноцицептивных С-волокон на спинальные нейроны;

б) постсинаптическим ингибированием этой информации от спинного к головному мозгу.

Этот двойной механизм действия опиоидов может обеспечивать полную блокаду болевой импульсации при ее поступлении в спинной мозг. Однако слишком сильная ноцицептивная импульсация, связанная, например, с повреждением нервов или острой ишемией тканей, приводит к уменьшению популяции опиоидных рецепторов и, как следствие, к снижению анальгетического эффекта опиоидов, нарастанию возбудимости ноцицептивных С-волокон и спинальных нейронов, дополнительному вовлечению в процесс гиперчувствительности неноцицептивных А-волокон, лишенных опиоидных рецепторов. Недостаточный опиоидный контроль ноцицепции сочетается с

активацией NMDA-рецепторов — главного фактора гипералгезии и нейропатических проявлений [9].

В этих условиях особое значение приобретают неопиоидные центральные ингибирующие системы в качестве фармакологических мишеней для достижения системной антиноцицептивной защиты.

В контроле острой, воспалительной и нейропатической боли участвует система рецепторов тормозного трансмиттера — γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-GABA). Уровень последней возрастает при воспалении, но снижается при повреждении нервов, поэтому для профилактики и лечения нейропатической, в частности, фантомной боли целесообразно применение препаратов, близких по структуре к ГАМК, таких как антиконвульсант нового поколения габапентин [5]. Экзогенный агонист ГАМК-рецепторов позволяет получить анальгезию при нейропатической боли, ассоциированной с активацией NMDA-рецепторов, гипералгезией, уменьшением опиоидных рецепторов и низкой эффективностью опиоидных анальгетиков.

Нисходящий контроль спинальной трансмиссии боли осуществляют также моноаминовые системы среднего мозга и ствола, представленные α_2 -адренорецепторами, фармакологическая активация которых при системном введении агонистов этих рецепторов (клофелин, гуанфацин) вызывает нисходящее торможение ноцицепции [1]. Собственный опыт применения клофелина при анестезиологическом пособии и послеоперационном обезболивании указывает на его особые преимущества у пациентов со слабой реакцией на опиоиды, при гипертензии на фоне недостаточной опиоидной анальгезии, у пациентов, страдающих алкоголизмом и наркоманией, для оптимизации обезбоживания и стабилизации состояния [3].

Периоперационное применение адренопозитивных средств ограничивается присутствием им сердечно-сосудистыми эффектами (гипотензия, брадикардия).

Определенная роль в нисходящем контроле болевой импульсации может принадлежать серотонинергической системе (рецепторы 5-HT), но убедительного клинического эффекта от агонистов 5-HT-рецепторов не получено.

Таким образом, даже приведенная краткая характеристика периферических и центральных механизмов ноцицепции указывает на их многообразие и существующие проблемы в выборе эффективных фармакологических средств защиты от боли, тем более что препаратов, обладающих специфическим анальгетическим действием и не имеющих других побочных свойств, не существует. Важно прежде всего то, что главным принципом обеспечения полноценной защиты пациента от операционной травмы должна быть ее мультимодальность, т.е. использование средств, ингибирующих возбуждающие механизмы, с одной стороны, и активирующих ингибирующие механизмы ноцицепции — с другой.

Основные представители обеих групп системного действия кратко представлены в данной работе. Выбор конкретных из них должен определяться характером оперативного вмешательства, масштабами хирургической травмы, особенностями организма пациента. При этом наиболее актуальной проблемой является дальнейшее совершенствование и разработка не только высокоэффективных, но и достаточно универсальных, жизнеспособных и несложных в исполнении мультимодальных методов периоперационной анальгезии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Игнатов, Ю. Д.* Адренергическая анальгезия / Ю.Д. Игнатов [и др.]. — СПб. : АНТ-М, 1994.
2. *Кукушкин, М. Л.* Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитрое. — М. : Медицина, 2004.
3. *Осипова, Н. А.* Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии // *Анестезиология и реаниматология*. — 1998. — № 5. — С. 11–15.
4. *Осипова, Н. А.* Опыт использования анальгетиков периферического действия в системе комплексной защиты пациента от операционной травмы / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 4. — С. 23–28.
5. *Осипова, Н. А.* Перспективы профилактики послеоперационного нейропатического болевого синдрома: у онкологических больных / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2001. — № 5. — С. 30–32.
6. *Осипова, Н. А.* Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 4. — С. 14–22.
7. *Осипова, Н. А.* Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогенеза в комплексе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н. А. Осипова, С. В. Свиридов // *Анестезиология и реаниматология*. — 1993. — № 2. — С. 3–9.
8. *Acute Pain Management: Scientific evidence. Second Edition // Australian Government National Health and Medical Research Council*. — 2005. — P. 290.
9. *Dickenson A.* The roles of transmitters and their receptors in systems related to pain and analgesia. «Pain 1999 — an Updated Review» / *A. Dickenson // IASP Press, Seattle, 1999*. — P. 381–383.
10. *Euroanaesthesia, Vienna, Austria, 2005. Refresher course lectures, ESA, 2005*. — P. 117–119.
11. *Hill, R. G.* Peripheral analgesic pharmacology «Pain 1999 — an Updated Review» IASP Press / *R. G. Hill*. — Seattle, 1999. — P. 391–395.
12. *Hansson T.* Neuropathic Pain. Pathophysiology and Treatment / *T. Hansson [et al.]*. Progress in Pain Research and Management, IASP Press. — Seattle, 2001.
13. *Pain Practice (the official journal of World Institute of Pain). Book of Abstracts 3rd Congress World Institute of Pain*. — Barcelona, 2004. — P. 74.
14. *Pain Practice (the official journal of World Institute of Pain). Book of Abstracts 3rd Congress World Institute of Pain*. — Barcelona, 2004. — P. 194.

Поступила 7.12.2006

УДК 616.056.25 : 641] : 616-084

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ИММУНОГЕНЕТИКА, ПРОФИЛАКТИКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, Г. И. Орлович

Республиканский научно-практический центр гигиены
Минская городская клиническая больница № 10

Сенсибилизация к продуктам питания чаще наблюдается у больных аллергией, особенно при наличии патологии желудочно-кишечного тракта, печени. У пациентов могут быть перекрестные реакции между продуктами питания и пыльцой, эпидермальными и бытовыми аллергенами. Пищевая аллергия чаще проявляется в виде гиперчувствительно-

сти немедленного типа, но большое значение в ее развитии имеют реакции замедленного типа и иммунокомплексные. Ведущим механизмом защиты организма от пищевых антигенов является оральная толерантность.

Ключевые слова: пищевая аллергия, оральная толерантность, перекрестные реакции, иммунитет

FOOD ALLERGY: EPIDEMIOLOGY, IMMUNOGENETICS, PREVENTION (THE LITERARY REVIEW)

S. V. Fedorovich, N. L. Arsenteva, G. I. Orlovich

Republican Science-Practical Centre of Hygiene,
Minsk Urban Clinical Hospital № 10

Food sensitizing is more often watched among patients with allergy, especially its combinations with the pathology of gastrointestinal tract and liver. The food allergy is developing in the immediate hypersensitivity form more often, but delayed and immune complex types have great value in its progressing responses. Oral tolerance is leading mechanism of organism protection from eating antigens.

Key words: food allergy, oral tolerance, cross-reactions, immunodeficiency.

По результатам стандартизованных эпидемиологических исследований разных стран мира, не менее 10% детей и 2% взрослых страдают пищевой аллергией. Чаше сенсбилизация к продуктам питания наблюдается у больных аллергией: по статистическим данным, ее отмечают 45% больных поллинозами, 63% лиц — с крапивницей, 15% — с аллергическим ринитом, 17% пациентов — с бронхиальной астмой, 20% взрослых и 40% детей — с атопическим дерматитом. Особенно часто пищевая аллергия наблюдается у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной системы (в среднем 50–90%). У пациентов могут быть перекрестные реакции между продуктами питания и пыльцой, пищевыми, эпидермальными и бытовыми аллергенами [1–4].

В механизме развития пищевой аллергии на фоне превалирования механизма гиперчувствительности немедленного типа большое значение имеют реакции замедленного типа и иммунокомплексные [38, 39]. Для всех типов аллергических реакций существуют определенные изменения иммунитета. Общими для всех пациентов являются: снижение уровня Т-лимфоцитов, особенно Т-супрессоров, повышение В-лимфоцитов, Ig M и G. Для гиперчувствительности немедленного типа характерно повышение IgE, для иммунокомплексных — увеличение

иммунных комплексов. Активация реактивного механизма снижает иммунокомплексный [5, 24].

В настоящее время определены иммуногенетические маркеры пищевой аллергии. Это антигены HLA-A32, B8, B12, B14; антигены-протекторы: A3, A19, B15, B16. В упрощенном виде иммуногенетический «паспорт» пищевой аллергии выглядит следующим образом: увеличение иммунорегуляторного индекса, CD3, CD4, CD20, CD21, CD56, CD11B, CD14, HLA-DR. Прием антигенного продукта при пищевой аллергии далее увеличивает количество CD4X, ИРИ и снижает уровни CD20, CD56, CD11B, CD14, HLA-DR. Дифференцировочные маркеры при пищевой непереносимости следующие: снижение уровней CD3, CD4 и увеличение CD20, CD11B. [6].

Ведущим механизмом защиты организма от пищевых антигенов является оральная толерантность, которая предупреждает гиперчувствительность и обуславливает ареактивность к пищевым антигенам. Микрофлора кишечника может индуцировать и поддерживать оральную толерантность, а её отсутствие ведет к потере толерантности. Иммунная система кишечника образует два уровня защиты: связывание антигена иммуноглобулинами и иммунная элиминация антигенов, проникших в слизистую. В формировании оральной толерант-

ности участвуют CD4+ (Th3), которые внутри Пейеровых бляшек секретируют TGF- β и ИЛ-10, ИЛ-4 [22, 34].

Снижение барьера кишечной стенки при пищевой аллергии обусловлено, в первую очередь, увеличением условно-патогенной микрофлоры. У больных пищевой аллергией иммуноаллергический воспалительный процесс развивается и в дистальных отделах толстой по типу хронического катарального колита с эозинофилией тканей и высокой активностью тучных клеток. У них снижено количество эндокринных клеток гастродуоденальной зоны с одновременным повышением их функциональной активности. При высокой активности процесса у больных пищевой аллергией повышается уровень В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижается уровень Т-супрессоров [7, 21].

Провоцирующими факторами пищевой аллергии являются алкоголь, кандидозное, бактериальное и паразитарное (лямблии, гельминты) поражение желудочно-кишечного тракта, любое раздражение слизистой кишечника, употребление пищевых красителей, вкусовых добавок и ароматизаторов [8]. Один из наиболее распространенных пищевых красителей — тартразин (Е-102) может вызывать перекрестную пищевую аллергию у больных с повышенной чувствительностью к аспирину. К пищевым красителям относятся также: желто-оранжевые Е-110, эритрозин Е-127, азорубин Е-122, амарант Е-123, красная кошениль Е-124, бриллиантовая чернь ВN Е-151; бензойная кислота Е-210, бензоаты Е-211 — Е-219, сульфиты и их производные Е-220 — Е-227, нитриты Е-249 — Е-252. При пищевой аллергии следует помнить и о таких веществах, как вкусовые добавки (глутаматы натрия Е-621, калия Е-622, кальция Е-623, аммония Е-624, магния Е-625 и т. д.); ароматизаторы, в частности, глутаматы В-550 — В-553 [26, 35].

Профилактика пищевой аллергии проводится с учетом наличия у пациентов часто встречающихся аллергических заболеваний, перекрестных реакций с другими видами аллергенов (пыльцевыми, эпидермальными, бытовыми, лекарственными), патологии желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной системы [9, 11, 12, 14, 15].

В настоящее время выделяются следующие направления профилактики пищевой аллергии:

1. Своевременное лечение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, печени, санация очагов инфекции.

2. Формирование и поддержание оральной толерантности.

3. Исключение из питания у пациентов с пищевой аллергией этиологически значимых аллергенов (элиминационные диеты), а также продуктов, содержащих гистаминолибераторы, красители, вкусовые добавки и ароматизаторы.

4. Пренатальная профилактика пищевой аллергии путем ограничений в питании беременных женщин с отягощенным аллергоанамнезом.

5. Учет возможных перекрестных аллергических реакций.

6. Использование иммуномодулирующих средств для профилактики рецидивов пищевой аллергии [10, 13, 16–20].

Принципы профилактики пищевой аллергии разработаны с использованием феномена оральной толерантности, которая достигается применением модифицированных белков, эу- и пробиотиков, различных диет и режимов питания, кулинарной обработки. Применение модифицированных белков достигается путем тепловой обработки и ферментативного гидролиза, что позволяет получить более низкую молекулярную массу белков и снизить их аллергенность. В профилактике пищевой аллергии используются эубиотики: ацидолакт, фитолакт-В, фитолакт-П; капсулированные формы пробиотиков: флорадофилус и бифидорм; пробиотики, способствующие селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерии — линекс, бактисубтил, молочная сыворотка, лактоферрин, олигосахариды грудного молока [22, 25, 26].

Различные режимы приема пищи рекомендуют в период ремиссии для уменьшения антигенной нагрузки на организм, повышения толерантности к аллергенам и предупреждения рецидивов:

1. Вращательный принцип диетотерапии (ротационные диеты): возможный пищевой аллерген принимают 1 раз в неделю, что снижает сенсibilизацию, особенно дозозависимую; продукт употребляется не чаще, чем 1 раз в 4 дня; продукты из родственной группы (например, халва и подсолнечное масло; томат и картофель) — 1 раз в 2 дня [32, 33, 35].

2. Элиминационные диеты: подготовительные диеты (в течение 2 недель употребление в пищу только овощей и фруктов, минеральной воды, свежеприготовленного мяса); строгое исключение в течение 6 месяцев из повседневного питания продуктов, вызывающих аллергическую реакцию у пациента, с постепенным введением в рацион небольших количеств потенциального аллергена под контролем аллерголога или диетолога. Уточнение сенсibilизации к пищевым аллергенам осуществляется каждые 2–3 года [23].

При назначении любой элиминационной диеты не рекомендуется принимать никаких лекарственных средств.

Кулинарная коррекция аллергенных свойств пищевых продуктов [8, 22] заключается в следующем:

— предпочтительно употреблять отварные и паровые блюда, не раздражающие желудочно-кишечный тракт, в умеренном количестве, с частотой приема 3–5 раз в день;

— в качестве эквивалента одного яйца при приготовлении пищи, требующей связывающего компонента, можно использовать отвар льняного семени в дозе 1 столовая ложка на 1 стакан воды либо 25 мг желатина, 60 г соевого творога, один банан, 1–2 столовых ложки абрикосового пюре; рекомендуется употреблять продукты, содержащие соли кальция, недостаток которых способствует повышению всасывания нерасщепленных белков;

— заменителями кальция молока могут служить рыба, бобовые, овощи и фрукты в сочетании с витамином Д, в выпечке — жидкое фруктовое или овощное пюре [26, 32].

Разгрузочно-диетическая терапия, включающая полное голодание по различным схемам: короткие циклы продолжительностью 1 день в неделю; циклы средней длительности по 7–10 дней 1 раз в квартал (только под наблюдением специалиста). В питании больных пищевой аллергией рекомендуется соблюдать следующие меры предосторожности: исключение пищевых красителей, вкусовых добавок и ароматизаторов, провоцирующих развитие пищевой аллергии [33, 36].

Рекомендуется исключать следующие продукты, содержащие вышеперечисленные ксеногенные вещества:

— мучные изделия, хлопья, макароны, приготовленные без яиц;

— готовые смеси для изготовления теста, пироги, пудинги, глазурь, пряники, коврижки;

— замороженные хлебобулочные изделия, хлеб из теста быстрого приготовления;

шоколадная стружка; жареный хрустящий картофель, окрашенный в оранжевый цвет; окрашенные газированные и фруктовые напитки; цветной зефир; драже, карамель; обертки для конфет.

Следует ограничивать продукты с сульфитами: наливки, пиво, ликеры, вина, безалкогольные шипучие напитки из виноградного сока, желатин, сироп с глюкозой, уксус, маринады и соленья, сушеные овощи и косточковые фрукты, сыры, морепродукты, сухие супы, колбасный фарш, свежая рыба, смеси для выпечки [8, 21, 35].

О безопасности генетически модифицированных продуктов в плане возникновения пищевой аллергии нет убедительных данных.

В питании матери во время беременности и кормления не должны преобладать продукты с выраженными сенсibilизирующими свойствами (рыба, яйца, орехи, шоколад, молоко и др.). Женщины, страдающие аллергией, в период беременности и кормления должны проконсультироваться у аллерголога о возможности употребления вышеуказанных продуктов питания в ежедневном рационе [1, 21, 30].

Учет возможных перекрестных аллергических реакций у лиц с пищевой сенсibilизацией [11, 12, 15, 27] представлен в таблице 1.

Средства, оказывающие иммуномодулирующее действие, назначаются при наличии иммунных расстройств у пациентов с пищевой аллергией:

— настойка эхинацеи по 1 чайной ложке 1–2 раза в день в течение 1–1,5 месяца;

— сироп корня солодки по 2 чайные ложки 2 раза в день в течение 10 дней;

— иглорефлексотерапия рекомендуется при пищевой аллергии с длительностью заболевания не более 4 лет;

— гипербарическая оксигенация — при пищевой аллергии средней степени тяжести, с длительным анамнезом (4–10 лет);

— астемизол по 10 мг 1 раз в сутки, кетотифен во время еды по 1 мг 2 раза в сутки в течение 1–2 месяцев;

— назначение комплексной схемы антигистаминных препаратов и угольного энтеросорбента пациентам с пищевой аллергией способствует профилактике обострения и снижению тяжести заболевания [29, 30, 31, 37].

Таблица 1

Перекрестные аллергические реакции у лиц с пищевой сенсибилизацией

Продукты питания и растения как возможные сенсибилизирующие агенты	Потенциальные перекрестные аллергены
Креветки, крабы, лобстеры	Тараканы, дафнии, клещ вида <i>d. Pteronissimus</i>
Устрицы, улитки, langусты	Клещ вида <i>d. farinae</i>
Свинина, говядина, конина	Эпителий кошки, мясо кролика
Пыльца березы	Яблоки, морковь, картофель, груша, сельдерей, томаты, слива, петрушка, баклажан, вишня, укроп, перец, персик, абрикос
Пыльца сложноцветных (полынь, одуванчик, амброзия)	Яблоки, морковь, картофель, тыква, сельдерей, томат, арбуз, петрушка, баклажан, кабачок, укроп, перец, банан

Заключение

Проблема пищевой аллергии требует углубленного комплексного подхода к ее изучению для формирования целостной картины ситуации на современном этапе с учетом региональных особенностей данной патологии.

Основные принципы превентивного лечения ПА сходны с таковыми для других видов аллергии — комплексный подход и этапность в проведении терапии, целью которой является не только устранение симптомов аллергии, но и профилактика обострений. Важнейшее значение имеет адекватное, соответствующее возрасту и массе тела больного рациональное питание, выверенное по объему и соотношению пищевых ингредиентов, учитывающее сопутствующие соматические заболевания и другие факторы.

Медикаментозное лечение ПА в настоящий момент включает специфические методы лечения и фармакотерапию, основу которой составляют антигистаминные препараты.

Увеличение случаев ПА диктует необходимость детального поиска причин и дополнительных возможностей диагностики, лечения и своевременной профилактики данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новиков, Д. К. Пищевая аллергия и другие виды непереносимости пищи / Д. К. Новиков // Клиническая аллергология: справ. пособие. — Мн.: Выш. шк., 1991. — Гл. 12. — С. 352–398.
2. Дордина, С. Г. Основные причины лекарственной и пищевой аллергии / С. Г. Дордина, А. А. Ко-

жевников, А. Л. Ветохин // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 83.

3. Jäger-Ho, C. P. Allergologisches Profil bei 6606 Läufer/Innen des Grand Prix von Bern / C. P. Jäger-Ho, W. J. Pichler, A. Helbling // Allergologie. — 1999. — Vol. 22, № 11. — P. 665–671.

4. Караулов, А. В. Пищевая аллергия у больных с атопическим дерматитом / А. В. Караулов, И. В. Сидоренко, А. Ю. Нугузина // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 94–95.

5. Репина, Т. Ю. Клинико-иммунологическая и аллергологическая характеристика больных с истинной пищевой аллергией и псевдоаллергическими реакциями на пищу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Ин-т иммунологии. — Спб., 1997. — 22 с.

6. Абилаев, А. Е. Иммуногенетические и структурно-клеточные маркеры при пищевой аллергии, непереносимости и некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.0036 / НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней. — М., 1992. — 26 с.

7. Низов, А. А. Пищевая аллергия и хронические заболевания толстой кишки: сравнительная клинико-иммунологическая и функционально-структурная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Ряз. гос. мед. ун-т им. ИЛ. Павлова, Ин-т питания РАМН. — Рязань, 2000. — 42 с.

8. Хацкель, С. Б. Аллергология в схемах и таблицах: Справочник / С. Б. Хацкель. — СПб.: Спецлит, 2000. — 715 с.

9. Terr, A. I. Unconventional theories and unproven methods in allergy / A. I. Terr [et al.]. Allergy: Principles and Practice (4th ed.). — St. Louis: Mosby Year Book, 1993. — P. 1767–1793.

10. Фаррелл, М. К. Пищевая аллергия: глава 14 / М. К. Фаррелл, Б. В. Кеттельхат, Д. С. Адельман. Клиническая иммунология и аллергология: перев. с англ. М. В. Пашенков, Н. Б. Гамалея. — М.: Практика, 2000. — С. 394–409.
11. *Anhoelj, C.* Diagnostic evaluation of grass- and birch- allergic patients with oral allergy syndrome / C. Anhoelj, V. Backer, H. Nolte // *Allergy*. — 2001. — № 56. — P. 548–552.
12. *Ortolani, C.* The oral allergy syndrome / C. Ortolani, M. Spano, E. Pastorello // *Ann. Allergy*. — 1988. — № 61. — P. 47–52.
13. *Сергеев, А. В.* Аллергия к фруктам у больных поллинозом, проживающих в Москве / А. В. Сергеев, М. А. Мокроносова // *Аллергология и иммунология*. — 2002. — Т. 3. № 1. — С. 182–192.
14. *Breiteneder, H.* Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens / H. Breiteneder // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — № 106. — P. 27–36.
15. *Fogle-Hansson, M.* The significance of hypersensitivity to nuts in patients with birch pollen allergy / M. Fogle-Hansson, M. Bende // *Allergy*. — 1993. — № 48. — P. 282–284.
16. *Van Ree, R.* Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin / R. Van Ree // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — № 95. — P. 726–734.
17. *Valenta, R.* Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens / R. Valenta // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — № 97. — P. 893–895.
18. *Amlot, P. L.* The oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods / P. L. Amlot [et al.]. // *Clin Allergy*. — 1987. — № 17. — P. 33–42.
19. *Dreborg, S.* Allergy to apple, carrot and potato in children with birch-pollen allergy / S. Dreborg // *Allergy*. — 1983. — № 38. — P. 167–172.
20. *Ortolani, C.* Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome / C. Ortolani, M. Spano, E. Pastorello // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — № 83. — P. 683–690.
21. *Скепьян, Н. А.* Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение / Н. Я. Скепьян. — Мн.: Беларусь, 2000. — 286 с.
22. *Старокожко, Л. Е.* Оценка роли патологии органов пищеварения в развитии пищевой аллергии и поиск высокоэффективных методов восстановительного лечения данного контингента больных / Л. Е. Старокожко, В. А. Батулин, И. И. Гайдамака // *Int. J. on immunorehabilitation*. — 2002. — Vol. 4, № 1. — P. 48.
23. *Смирнова, С. В.* Аллергия и заболевания органов пищеварения / С. В. Смирнова // *Аллергология и иммунология*. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 75.
24. *Авдеева, О. В.* Клинические аспекты изучения иммунологической реактивности и эндокринных клеток гастродуоденальной зоны при пищевой аллергии: автореф. дис. ... канд. мед наук 14.00.05 / АМН СССР. Науч. центр регион, пробл. питания. — М., 1991. — 26 с.
25. *Лусс, Л. В.* Принципы терапии и профилактики пищевой аллергии / Л. В. Лусс // *Русский медицинский журнал*. — М.: Волга-Медиа, 2005. — Т. 13. № 3 (Детская гастроэнтерология и нутрициология). — С. 140–143.
26. *Довнар, Т. Е.* Пищевая аллергия и безопасность продуктов питания: информ. для пациентов / Т. Е. Довнар. — М., 2001. — 75 с.
27. *Svenonius, E.* Food hypersensitivity in patients with pollen allergy / E. Svenonius // *Allergy*. — 1982. — № 37. — P. 437–443.
28. *Каширин, И. А.* Диагностика пищевой аллергии и ее лечение бикарфеном в условиях эксперимента и клиники: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.05. — Волгоград: Волгоград. мед. ин-т., 1991. — 24 с.
29. *Дирюгин, А. А.* Показатели иммунитета и перекисного окисления липидов у больных пищевой аллергией и их изменение под влиянием лечения: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.05 / Ряз. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. — Рязань, 2000. — 25 с.
30. *Лаврова, А. Е.* Клиническое значение изменений содержания цинка и их коррекция у детей с гастродуоденитом при пищевой аллергии: автореф. дис. канд. мед наук: 14.00.09 / Нижегород. гос. мед. акад. — Н.Новгород, 1998. — 25 с.
31. *Яковлева, Н. Ю.* Эффективность и действие настойки эхинацеи пурпурной и фламинкара в комплексной терапии у детей с пищевой аллергией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. — М., 1998. — 18 с.
32. *Тиль, К.* Питание при пищевой аллергии / К. Тиль; пер. с англ. Т. Вебер. — М., 1996. — 143 с.
33. *Эрль, Лиз.* Пищевая аллергия / Лиз Эрль; пер. с англ. Г. И. Рыбаковой. — М., 1996. — 112 с.
34. *Хашке Ф.* Функциональное питание: пробиотики и кишечная микрофлора / Ф. Хашке, О. К. Нетребенко // *Рос. педиатр. ж-л*. — 2000. — № 5. — С. 52–55.
35. *Новиков, Д. К.* Пищевая аллергия / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, П. Д. Новиков. — Витебск, 1998. — 74 с.
36. *Новиков, П. Д.* Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных / П. Д. Новиков, Н. Д. Титова // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2006. — № 1. — С. 36–41.
37. *Федорович, С. В.* Использование препарата, содержащего молочнокислые бактерии, и угольного энтеросорбента в комплексном лечении и профилакти-

ке полинозов: инструкция по применению / С. В. Федорович [и др.] / М-во здравоохранения, ГУ «РНПЦ гигиены»; рег. № 215–1205. — Мн., 2005. — 3 с.

38. Федорович, С. В. Дерматологические синдромы пищевой аллергии / С. В. Федорович [и др.] // Здоровье и окружающая среда: Сб. научн. тр. Вып 6 /

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены». Гл. ред С. М. Соколов. — Мн. : Друк-С, 2006. — С. 466–471.

39. Федорович, С. В. Аллергия — болезнь столетия / С. В. Федорович [и др.] // Беларуская думка. — 2006. — № 5. — С. 177–184.

Поступила 25.11.2006

УДК 618.146-006.52-007.12(476)

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты обследования 210 женщин с дисплазией и раком шейки матки. Изучена частота различных типов папилломавирусов в зависимости от тяжести патологии. Для диагностики применялся молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции с использованием мультипраймерной технологии. Проведен анализ частоты вирусов папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска у женщин с поражением эпителия шейки матки легкой, высокой степени, плоскоклеточным раком шейки матки.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, дисплазия шейки матки, рак шейки матки, ПЦР.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER

V. N. Belyakouski, E. V. Voropaev

Gomel State Medical University

The present paper represents examination results of 210 women with dysplasia and cervical carcinoma. The rate of various papilloma viruses depending on severity of pathology is shown. For the diagnostics, the molecular-biological method of PCR with the use of multi-primer technology was applied. The paper analyses the incidence of human papilloma viruses of high and average cancerogenic risk in women with affected cervical epithelium of light and high degree, squamous cell cervical carcinoma.

Key words: papilloma-viral infection, dysplasia, cervical carcinoma.

Введение

Международное агентство по исследованию рака (МАИР, 1996 г.) официально объявило вирус папилломы человека (ВПЧ)-16 и ВПЧ-18 типа канцерогенными факторами, а ВПЧ 31, 33 и 35 типов — возможными канцерогенами [1, 8]. Опухолевые заболевания и проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) аногенитальной области относится к числу болезней, передаваемых преимущественно половым путем [5, 6].

В настоящее время известно около 100 типов вирусов папилломы человека, 70 из которых идентифицированы [2]. 30 из них обладают избирательностью к аногени-

тальному тракту [5, 14]. По степени онкогенности в настоящий период ВПЧ подразделяются на 3 категории: ВПЧ 16, 18, 45, 56 типов относятся к категории высокого канцерогенного риска (ВКР); 30, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 59, 66 — среднего (СКР); ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44, 53, 54, 55 типов — низкого риска [1, 14, 15].

Форма персистенции вируса в клетке играет главную роль в прогрессии заболевания. Генетический материал ВПЧ в клетке может существовать в свободной (эписомальной) и в интегрированной (в составе генома клетки) форме. Женщины с иннапарантной инфекцией ВПЧ (когда вирусная ДНК находится в

эписомальной форме) могут являться носителями вируса, а их партнеры могут инфицироваться при половых контактах [4].

Обследование молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет не только выделять ДНК из обследуемого материала, но и определять генотип ВПЧ [2, 7].

Определение основного этиопатогенетического фактора риска ПВИ позволяет формировать группы женщин с клиническими, субклиническими проявлениями ПВИ и проводить профилактические мероприятия для выведения ВПЧ из организма женщины [3, 9, 10, 14].

Проведение вирусологических исследований в настоящий период становится перспективным в связи с разработкой вакцины против папилломавирусов. Определение наиболее часто встречаемых генотипов ВПЧ в регионе позволит подбирать вакцину целевого назначения, зависящую от эпидемиологической обстановки [10, 12]. Исследования последних лет показали, что вакцинация эффективна лишь у здоровых пациентов и предупреждает инфицирование теми глотитипами ВПЧ, которые включены в вакцину. У инфицированных людей вакцина эффекта не дает [13, 15].

Представленные данные показывают, что вирусологическое обследование будет основным компонентом в профилактике рака шейки матки, а изучение вирусологического статуса, основанного на широком применении мультипраймерной технологии ПЦР, позволит разрабатывать конкретные программы элиминации ВПЧ из организма и адаптированные к региону вакцины против папилломавирусов.

Цель исследования — изучить частоту ВПЧ ВКР и СКР у женщин с патологией шейки матки различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Обследовано 218 женщин с различной патологией шейки матки: койлоцитозом многослойного плоского эпителия, койлоцитарной дисплазией I–III степени, внутриэпителиальным и инвазивным раком шейки матки.

Для генотипирования ВПЧ использовались различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР выполнялась в вирусологической лаборатории Гомельского областного клинического центра эпидемиологии и общественного здоровья и в ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовались: тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК вирусов папилломы человека высокого (16, 18, 45, 56) и среднего канцерогенного риска: 31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов, а также ПЦР-набор АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x, предназначенный для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в эпителии слизистых оболочек методом ПЦР в режиме реального времени, с эндогенным внутренним контролем (участок β -глобинового гена). При использовании набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип» исследования проводили в классическом варианте ПЦР, с учетом результатов методом электрофореза, а при использовании набора АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x исследования проводили на 4-канальном Real-Time PCR амплификаторе RotorGene 3000 Corbett Research (Австралия).

Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом [11].

В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики на ПЭВМ IBM (пакет прикладных программ в MS Excel 200, «Статистика 6,0»). Для сравнительного анализа частоты наличия признака в разных группах использовали метод определения критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Из 218 женщин 200 (91,7±1,9%) были в возрасте до 59 лет, 18 (8,3%) — старше 60 лет. У 210 (91,7±1,9%) были диагностированы ВПЧ ВКР и СКР, причем у 85 больных раком ВПЧ диагностированы 100%. Из 133 женщин с дисплазией шейки матки, лейкоплакией и койлоцитозом ВПЧ обнаружен у 125 (93,9±2,1%).

Из 210 женщин ВПЧ ВКР диагностированы у 165, что составило 78,5±2,8%, ВПЧ СКР диагностированы у 128 (61±3,4%) женщин, различия статистически значимы ($P = 0,00013$).

С целью изучения особенностей вирусносительства мы исследовали частоту встречаемости различных типов ВПЧ у женщин с патологией шейки матки, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота ВПЧ ВКР и СКР у больных с патологией шейки матки (n-210)

Тип ВПЧ	Количество пациентов	
	Абс. число	P±m, %
ДНК ВПЧ 16 типа	136	64,7±3,3
ДНК ВПЧ 18 типа	25	11,9±2,2
ДНК ВПЧ 45 типа	20	9,5±2,0
ДНК ВПЧ 56 типа	23	10,9±2,1
ДНК ВПЧ 31 типа	20	9,5±2,0
ДНК ВПЧ 33 типа	25	11,9±2,2
ДНК ВПЧ 35 типа	28	13,3±2,3
ДНК ВПЧ 39 типа	9	4,3±1,4
ДНК ВПЧ 52 типа	28	13,3±2,3
ДНК ВПЧ 58 типа	36	18,1±2,6
ДНК ВПЧ 59 типа	8	3,8±1,3
ДНК ВПЧ 66 типа	8	3,8±1,3

Как следует из таблицы 1, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа — 64,7±3,3% (P<0,05). Обращает на себя внимание, что среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ 58 типа и встречается чаще, чем ВПЧ ВКР 45 типа и ВПЧ СКР 31, 39, 59, 66 типа (P<0,05), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны (P>0,05).

У 66 (31,4±3,2%) больных был инвазивный рак I–III стадии, у 19 (9,1±1,9%) — внутриэпителиальный рак, у остальных 125 (59,5±3,4%) больных диагностирована дисплазия шейки матки I–III степени, лейкоплакия и койлоцитоз.

Для изучения особенностей носительства ВПЧ при различной патологии шейки матки мы распределили всех больных на группы согласно системе Бетезды (Bethesda system): 1 группа — поражения эпителия легкой степени (LSIL), в которую вошли женщины с койлоцитозом, лейкоплакией и дисплазией I степени; 2 группа — поражения эпителия высокой степени (HSIL) — женщины с дисплазией II–III степени и внутриэпителиальным раком шейки матки; 3 группа — женщины с плоскоклеточным раком [14].

В 1 группу вошли 49 (23,4±2,9%), во 2 — 95 (45,2±3,4%), в третью — 66 (31,4±3,2%) женщин (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от носительства ВПЧ и тяжести патологии шейки матки (n-210)

Носительство ВПЧ	Количество пациенток в группах					
	LSIL n-49		HSIL n-95		Cr n-66	
	Абс. ч.	P±m, %	Абс. ч.	P±m, %	Абс. ч.	P±m, %
Наличие ВПЧ ВКР	29	59,2±7,0	73	76,8±4,3	63	95,4±2,6
Ассоциации ВПЧ только ВКР	3	6,1±3,4	5	5,2±2,9	11	16,6±4,6
Наличие только монотипа ВПЧ ВКР	16	32,6±6,7	35	36,8±4,9	16	24,2±5,3
Ассоциации ВПЧ ВКР и СКР	13	26,5±6,3	34	35,8±4,9	36	54,5±6,1
Наличие ВПЧ только СКР	20	40,5±7,0	22	23,2±4,3	3	4,5±2,5
Ассоциации ВПЧ только СКР	1	2,0±2,0	4	4,2±2,0	2	3,0±2,1
Наличие только монотипа ВПЧ СКР	19	38,8±6,9	18	18,9±4,0	1	1,5±1,5

Из таблицы 2 следует, что у больных раком и поражением эпителия высокого риска чаще встречаются ВПЧ ВКР, ассоциации ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР и реже диагностируются только ВПЧ СКР и их ассоциации.

Соотношение количества пациенток с различным носительством ВПЧ в группах с патологией шейки матки и данные статистически значимых различий представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота ВПЧ различных типов у женщин с поражением эпителия легкоей, высокой степени и раком шейки матки (n-210)

Носительство ВПЧ	Соотношение частоты ВПЧ носительства					
	P±m, %			P соотношения		
	LSIL, n-49	HSIL, n-95	Cr, n-66	HSIL к LSIL	Cr к LSIL	Cr к HSIL
Наличие ВПЧ ВКР	59,2±7,0	76,8±4,3	95,4±2,6	0,0001	<0,001	0,0013
Ассоциации ВПЧ только ВКР	6,1±3,4	5,2±2,9	16,6±4,6	0,831	0,085	0,017
Наличие только монотипа ВПЧ ВКР	32,6±6,7	36,8±4,9	24,2±5,3	0,618	0,319	0,090
Ассоциации ВПЧ ВКР и СКР	26,5±6,3	35,8±4,9	54,5±6,1	0,26	0,0026	0,018
Наличие ВПЧ только СКР	40,5±7,0	23,2±4,3	4,5±2,5	0,027	<0,001	0,0013
Ассоциации ВПЧ только СКР	2,0±2,0	4,2±2,0	3,0±2,1	0,500	0,74	0,697
Наличие только монотипа ВПЧ СКР	38,8±6,9	18,9±4,0	1,5±1,5	0,009	<0,001	<0,001

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что наиболее значимо ($p = 0,0013$) ВПЧ ВКР преобладают у больных раком шейки матки и с поражением эпителия высокой степени, а ВПЧ СКР — у женщин с поражением эпителия легкой степени. Особенностью является то, что тяжести поражения эпителия и раку шейки матки соответствует увеличение ассоциативного носительства ВПЧ ВКР и СКР. Этот факт указывает на необходимость выявления ВПЧ как ВКР, так и СКР. Персистенция ВПЧ в эпителии шейки матки любого монотипа ВПЧ является неблагоприятным фактором для развития рака шейки матки. Присоединение ВПЧ СКР к ВПЧ ВКР или наоборот может способствовать злокачествен-

ной трансформации в эпителии. Монотипы ВПЧ СКР достоверно чаще диагностируются у женщин с поражениями легкой и высокой степени, чем у больных инвазивным раком шейки матки ($P < 0,001$). Монотипы ВПЧ ВКР чаще встречаются в группе женщин с поражением эпителия низкой и высокой степени, но различия не достоверны ($p > 0,05$).

Для нас представляло интерес изучение частоты встречаемости ВПЧ каждого отдельного типа ВКР и СКР у больных в группах с поражением эпителия низкой, высокой степени и инвазивным раком шейки матки. ВПЧ ВКР 16, 18, 56 типов и СКР 52 и 58 типов чаще встречается в группе с HSIL и инвазивным раком шейки матки (табл. 4).

Таблица 4

Частота ВПЧ ВКР и СКР (n-210)

Тип ВПЧ	Количество пациенток в группах					
	LSIL, n-49		HSIL, n-95		Cr, n-66	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
16	21	42,8±7,1	55	57,9±5,1	60	90,9±3,5
18	3	6,1±3,4	9	9,5±3,0	13	19,7±4,9
45	7	14,3±5,0	8	8,4±2,8	5	7,6±3,2
56	1	2,0±2,0	11	11,6±3,3	11	16,7±4,6
31	5	10,2±4,3	10	10,5±3,1	5	7,5±3,2
33	4	8,1±3,9	14	14,7±3,6	7	10,6±3,8
35	12	24,5±6,1	13	13,7±3,5	3	4,5±2,5
39	4	8,1±3,9	5	5,2±2,9	0	
52	4	8,1±3,9	8	8,4±2,8	16	24,2±5,3
58	6	12,2±4,7	9	9,5±3,0	21	31,8±5,7
59	2	4,0±2,8	6	6,3±2,5	0	
66	3	6,1±3,4	5	5,2±2,3	0	

Из таблицы 4 видно, что чаще у больных раком шейки матки диагностируется ВПЧ ВКР 16 типа.

В таблице 5 представлено соотношение частоты встречаемых типов ВПЧ в разных группах и статистическая значимость различий.

Таблица 5

Соотношение частоты типов ВПЧ (n-210)

Тип ВПЧ	Соотношение частоты типов ВПЧ ВКР и СКР					
	P±m, %			P соотношения		
	LSIL, n-49	HSIL, n-95	Cr, n-66	HSIL к LSIL	Cr к LSIL	Cr к HSIL
16	42,8±7,1	57,9±5,1	90,9±3,5	0,0507	<0,001	<0,001
18	6,1±3,4	9,5±3,0	19,7±4,9	0,490	0,037	0,063
45	14,3±5,0	8,4±2,8	7,6±3,2	0,275	0,244	0,846
56	2,0±2,0	11,6±3,3	16,7±4,6	0,049	0,011	0,355
31	10,2±4,3	10,5±3,1	7,5±3,2	0,95	0,62	0,52
33	8,1±3,9	14,7±3,6	10,6±3,8	0,258	0,659	0,44
35	24,5±6,1	13,7±3,5	4,5±2,5	0,104	0,0016	0,056
39	8,1±3,9	5,2±2,9	0	0,495	0,181	0,058
52	8,1±3,9	8,4±2,8	24,2±5,3	0,95	0,024	0,005
58	12,2±4,7	9,5±3,0	31,8±5,7	0,60	0,014	0,00034
59	4,0±2,8	6,3±2,5	0	0,579	0,097	0,037
66	6,1±3,4	5,2±2,3	0	0,831	0,041	0,058

Из таблицы 5 следует, что в группе больных инвазивным раком шейки матки ВПЧ 58 типа чаще встречается, чем ВПЧ ВКР 45 и 56 типов ($P = 0,00046$ и $0,042$), чаще, чем ВПЧ ВКР 18 типа ($P = 0,11$) и лишь уступает ВПЧ ВКР 16 типа. ВПЧ СКР 52 типа также чаще встречался, чем ВПЧ ВКР 45 типа ($P = 0,008$), ВПЧ СКР 31, 33, 35, 39, 59 и 66 типов. При анализе носительства ВПЧ нами был выявлен факт наличия ВПЧ 58 типа у 2 больных инвазивным раком шейки матки II стадии: у 1 — в ассоциации с ВПЧ 35 типа, у 1 — монотип.

Несмотря на то, что ВПЧ 58 типа относится к группе среднего канцерогенного риска, нами отмечен факт поведения ВПЧ 58 типа как ВПЧ высокого канцерогенного риска, о чем свидетельствует высокая частота его диагностики при инвазивном раке шейки матки.

Выводы:

— у женщин с ВПЧ ассоциированной патологией шейки матки ВПЧ ВКР диагностированы у $78,5 \pm 2,8\%$, причем наиболее часто у больных раком шейки матки — $95,4 \pm 2,6\%$. Среди ВПЧ ВКР наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа — $64,7 \pm 3,3\%$;

— среди ВПЧ СКР выделяется ВПЧ 58 типа, встречаясь чаще как в общей группе ($18,1 \pm 2,6\%$), так и у больных инвазивным раком шейки матки ($31,8 \pm 5,7\%$), причем различия частоты встречаемости ВПЧ 58 типа у больных инвазивным раком шейки матки, HSIL и LSIL статистически значи-

мы ($P=0,005$ и $0,024$ соответственно). Этот факт можно отнести к эпидемиологической особенности нашего региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Башмакова, М. А. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. — Н. Новгород : НГМА, 1999. — 15 с.
2. Богатырева, И. И. Клиника, диагностика и комбинированный метод лечения ПВИ человека на слизистых оболочках урогенитального тракта / И. И. Богатырева // Вестник дерматол. и венерол. — 1997. — № 3. — С. 70–72.
3. Голованова, В. А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков / В. А. Голованова, В. И. Новик, Ю. А. Гуркин // Вопросы онкологии. — 1999. — Т. 45. № 6. — С. 623–627.
4. Киселев, Ф. Л. Вирус папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практического здравоохранения / Ф. Л. Киселев // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 6. — С. 248–250.
5. Кулаков, В. И. Инфекции, передаваемые половым путем — проблемы настоящего и будущего / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 3–6.
6. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / С. И. Роговская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 6. — С. 48–51.
7. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): возможности и перспективы использования для диагностики заболеваний на генетическом уровне / В. С. Камышников [и др.] // Международные обзоры по ме-

дицинским технологиям и лечебной практике. — 1997. — № 2. — С. 25–30.

8. Прилепская, В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В. Н. Прилепская. — М.: МЕДпресс, 1999. — 427 с.

9. Baer, H. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research / H. Baer, S. Allen, L. Braun // J. Community Health. — 2000. — Vol. 25, № 1. — P. 67–78.

10. Bergbrant, I. M. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study / I. M. Bergbrant, L. Samuelsson // J. of Obstet. and Gynaecol. — 1999. — Vol. 354, № 3. — P. 20–25.

11. Boom, R. // J. Clinical Microb. — 1990. — Vol. 28, № 3. — P. 495–503.

12. Chan, P. K. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions / P.K. Chan [et al] // J. Med. Virol. — 1999. — Vol. 59, № 2. — P. 232–238.

13. Lehtinen, V. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination / V. Lehtinen, J. Paavonen // Int. J. STS AIDS. — 2004. — Vol. 14, № 12. — P. 787–792.

14. Nobbenhuis, M. A. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study / M. A. Nobbenhuis [et al] // Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9172. — P. 20–25.

15. Sherman, M. E. Prospects for a prophylactic HPV vaccine / M. E. Sherman, M. H. Schiffman, H. Strickler // Diagn. Cytopathol. — 1998. — Vol. 18, № 1. — P. 5–9.

Поступила 12.12.2006

УДК 618.173+613.888.151+1 (151)

КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ И В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

С.М. Яковец

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель

Менопауза у женщин наступает в возрасте 45–55 лет. Однако это не означает полного прекращения функции яичников. Этим и объясняются случаи наступления беременности после прекращения менструации.Abortом прерывается почти половина всех беременностей в возрасте старше 40–45 лет.

Основной целью контрацепции у данного контингента женщин является предупреждение аборта и его неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: климакс, перименопауза, менопауза, контрацепция.

CONTRACEPTION AT WOMEN IN LATE REPRODUCTIVE AGE AND PERIMENOPAUSE

S.M. Yakovets

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Menopause at woman starts at the age of 45–55. But it doesn't mean complete stop of ovaries functioning. It is the reason of pregnancy after women's period stop. Mostly the half of the pregnancies at women aged older than 40–45 are interrupted by abortion. The main aim of contraception at this group of women is prevention of abortion and its negative consequences.

Key words: menopause, perimenopause, contraception.

Введение

Возрастное снижение фертильности является общепризнанным, однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о времени

начала его снижения. По данным литературы, отсутствуют при регулярном менструальном цикле достоверные различия в уровнях фолликулостимулирующего (ФСГ),

лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстриола и прогестерона у женщин с нормальным менструальным циклом в возрасте после 45 лет и аналогичными показателями женщин 18–30 лет. Так, по данным P. Schwalbe, в позднем репродуктивном возрасте частота овуляторных циклов при регулярном ритме менструации составляет 95% и даже при физиологической олигоменорее — 34% [2, 7, 12].

Несмотря на то, что в этом периоде жизни женщины происходит возрастное снижение фертильности, случаи рождения детей у женщин в возрасте старше 45 и даже после 50 лет не так уж и редки. У многих женщин даже в 50-летнем и более старшем возрасте сохраняются регулярные менструации с определенным числом овуляторных циклов. Так, по статистике стран Западной Европы, 50% женщин в возрасте 44 лет и 30% в возрасте 45–54 лет сексуально активны, имеют сохраненный цикл и способны к зачатию [6].

Цель: провести углубленный анализ научных русскоязычных и иностранных литературных источников по проблеме контрацепции у женщин в позднем репродуктивном возрасте и в перименопаузе.

Материалы и методы

Представлен анализ 6 русскоязычных и 8 иностранных научных источников, содержащих информацию о контрацепции у женщин климактерического периода.

Результаты

Из-за того, что большинство женщин к 40 годам уже решили вопросы планирования семьи и числа детей в ней, наступившая непланируемая беременность часто завершается искусственным абортом.

Абортом прерывается почти половина всех беременностей у женщин в возрасте старше 40–45 лет. Нередко он осложняется воспалительными заболеваниями половых органов, развитием миомы матки, эндометриоза, тяжелым течением климактерического периода, что в последующем является фоном для развития онкологической патологии в органах-мишенях: матке и молочных железах [1, 2, 3].

Таким образом, не вызывает сомнений то, что основной целью контрацепции у данного контингента женщин является предупреждение аборта и его неблагоприятных последствий.

По данным литературы, менопауза у современной женщины, как правило, наступает в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст 50–52 года). Менопаузе предшествует период пременопаузы, характеризующийся снижением функции яичников. Длительность пременопаузы составляет в среднем 4 года. Наступление менопаузы еще не означает полного прекращения функции яичников. Является доказанным, что еще в течение 3–4 лет в них сохраняются фолликулы с яйцеклетками, чем и объясняются случаи наступления беременности после прекращения менструации. Поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ, контрацепция рекомендуется женщинам вплоть до менопаузы и отсутствия менструации в течение 1 года [6, 7].

Какие же методы контрацепции могут быть использованы женщинами в этом периоде жизни?

Внутриматочная контрацепция (ВМК) занимает одно из ведущих мест среди методов контрацепции. Она высокоэффективна, не оказывает системного влияния на организм, доступна, экономически выгодна, может применяться длительно, при этом восстановление фертильности происходит весьма быстро после удаления внутриматочного средства (ВМС) [2, 3].

В возрасте 45 лет и старше ВМК довольно часто бывает противопоказана в связи с патологическими изменениями шейки матки и/или тела матки, наличием гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки больших размеров и т.д. Тем не менее она также может быть применена при отсутствии общепринятых абсолютных противопоказаний, к которым относятся: злокачественные поражения органов репродуктивной системы; наличие в анамнезе аборта или родов, осложненных сепсисом; воспалительные заболевания половых органов, если женщины перенесли их за 3 месяца перед введением ВМС; аномалии развития матки; туберкулез половых органов [6, 7].

Предпочтение следует отдавать гормонопродуцирующим ВМС, типа «Мирена», которые способствуют снижению объема менструальной кровопотери, профилактике воспалительных заболеваний половых органов, железодефицитной анемии.

Следует подчеркнуть, что ВМС «Мирена» способствует уменьшению вегето-

сосудистых симптомов у пациенток с климактерическими симптомами в перименопаузе [2, 14]. Таким образом, данная система может быть использована у пациенток переходного возраста не только с целью контрацепции, но и с целью терапии ряда патологических состояний.

Могут с успехом использоваться и медьсодержащие внутриматочные спирали: СиТ380 (Германия), Мультилоуд 375 (Нидерланды), в которых площадь поверхности меди выше 300 мм².

Гормональная контрацепция отличается высокой эффективностью, выраженными лечебными свойствами при целом ряде гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия и молочных желез). Пациентки, использующие гормональные контрацептивы, меньше подвержены развитию остеопороза в постменопаузе, заболеванию раком яичников и матки. Длительные исследования показали, что применение оральных контрацептивов (ОК) у женщин в перименопаузе способствует сохранению губчатого и кортикального вещества кости. Это происходит в результате того, что ОК оказывают положительное влияние на минеральный обмен и предотвращают потерю костной массы. Согласно рекомендациям ВОЗ, гормональные контрацептивы абсолютно противопоказаны беременным, интенсивно курящим женщинам, женщинам с текущими и бывшими в анамнезе тромбэмболическими осложнениями, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при тяжелой форме сахарного диабета, при тяжелых заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях органов репродуктивной системы [3, 6, 13].

При отсутствии перечисленных противопоказаний приемлемыми являются низкодозированные и микродозированные оральные контрацептивы последнего поколения (фемоден, мерсилон и др.). Ш. Багдань и соавт. сообщают о высокой приемлемости низкодозированного ОК регулона и микродозированных — новинет и силест у женщин переходного возраста [1].

Применительно к женщинам 45 лет и старше весьма и наиболее перспективной является гестагенная контрацепция (мини-пили, инъекционная, норплант), которая не содержит эстрогенного компонента и тем

самым не вызывает выраженных изменений со стороны факторов свертывания крови, липидного обмена, не оказывает отрицательно-го воздействия на функцию печени [3].

Наиболее известен из инъекционных гестагенных препаратов Депо-провера-150 (ДМПА), который обладает преимуществами, не связанными с его контрацептивным эффектом: снижает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов, случаев кандидозного вульвовагинита, не оказывает отрицательного воздействия на функцию печени, состояние желудочно-кишечного тракта, тем самым снижает вероятность возникновения метаболических изменений. Установлено, что Депо-провера не вызывает выраженных изменений со стороны факторов свертывания крови и липидного обмена. Применение его обосновано у женщин позднего репродуктивного возраста и более старшего возраста, особенно при наличии гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, эндометриоза. Недостатками ДМПА являются длительные кровянистые выделения, наиболее обильные у пациенток с миомой матки и эндометриозом [3].

Норплант — подкожный имплантант, также является эффективным контрацептивным средством длительного действия. Он состоит из 6 небольших мягких капсул из силикона, содержащих левоноргестрел. Капсулы имплантируются под кожу плеча через небольшой разрез под местной анестезией. Контрацептивный эффект обеспечивается благодаря медленному непрерывному выделению левоноргестрела в кровоток и проявляется уже через сутки после введения препарата, продолжается в течение 5 лет. Одним из недостатков норпланта является нарушение менструального цикла.

Эти нарушения носят индивидуальный характер и могут проявляться в виде межменструальных кровянистых выделений, аменореи.

При применении гестагенов пролонгированного действия у женщин переходного возраста нередко наступает менопауза, что во многих случаях можно рассматривать как положительный фактор.

В настоящее время **хирургическая контрацепция** является также широко используемым методом контрацепции и, как известно, подразделяется на мужскую и женскую стерилизацию.

Стерилизация женщин является хирургической операцией, при которой нарушается проходимость фаллопиевых труб, вследствие чего оплодотворение становится невозможным.

Несомненно, что хирургическая стерилизация могла бы быть методом выбора для женщин 45 лет и старше, которые решили вопросы числа детей в семье. Она особенно показана женщинам с различными экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, которым из-за состояния здоровья беременность противопоказана. Следует подчеркнуть, что для женщин с повышенным риском нежелательной беременности не существует никаких абсолютных противопоказаний к стерилизации.

От всех пациенток, обращающихся за добровольной хирургической контрацепцией, необходимо получить письменное согласие, чтобы документально доказать существование информированного и добровольного выбора, а также признание юридической законности операции. Данный метод является весьма эффективным методом контрацепции, но необратимым.

Однако в нашей стране, в связи с традиционным отношением к оперативному вмешательству как к очень сложной процедуре, хирургическая контрацепция пока еще не нашла должного применения. Кроме того, во многих клиниках отсутствует соответствующее оборудование, позволяющее осуществить щадящую операцию путем лапароскопии.

Барьерные методы контрацепции обладают невысокой контрацептивной эффективностью, но они, безусловно, имеют преимущество в отношении профилактики заболеваний, передаваемых половым путем. Однако учитывая снижение фертильности в переходном возрасте, они могут быть с успехом использованы у супружеских пар, считающих их подходящими для себя, особенно при наличии экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний, не позволяющих применять другие методы контрацепции.

Барьерные методы контрацепции требуют правильного применения, высокой мотивации поведения, которая обычно есть у женщин данного возраста, защищают от заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), а некоторые химические спермициды, например, кремы с ноноксинолом способствуют устранению сухости

влагалища, которая наблюдается у ряда женщин в менопаузе.

Хотя вагинальные барьерные методы (спермициды, диафрагма, контрацептивная губка, шейные колпачки, женский кондом) используются в мире с целью контрацепции менее чем в 2% случаев, они могут быть подходящими и приемлемыми для женщин, отдающих им предпочтение. Вагинальные барьерные методы не обладают системным действием, имеют некоторые побочные эффекты и противопоказания, контролируются самими женщинами, и с другой стороны — эти методы обладают меньшей эффективностью по сравнению с другими обратимыми способами (такими, как оральные контрацептивы, имплантанты, ВМС). Кроме того, необходимость выжидания перед половым актом или прерывание его уменьшает их приемлемость для некоторых пар.

Все вагинальные барьерные методы создают механическое препятствие для проникновения спермы в цервикальный канал и/или инактивации спермы во влагалище.

Спермициды — это химические агенты, инактивирующие сперму во влагалище. Наиболее известными спермицидами являются ноноксинол-9 (НО-9), октоксинол-9 (ОО-9) и менфегол. Спермициды применяются в кремах, гелях, растворимых или пенящихся таблетках, аэрозольной пене, пленках и в качестве смазки на кондомиках [8, 9].

Диафрагма — это куполообразное приспособление с гибким ободком, сделанное из латекса. Обычно она используется со спермицидным гелем или кремом. Правильно расположенная во влагалище диафрагма покрывает шейку матки и местно удерживает спермициды. Диафрагма распространена в различных моделях, может быть разных размеров и должна подбираться индивидуально [10, 11].

Цервикальный колпачок — это небольшой колпачок из латекса, который располагается на шейке матки и прилегает к ней путем присасывания. Он может быть применен с использованием спермицидов и/или без них. Цервикальный колпачок выпускается в различных моделях, размерах и подбирается индивидуально.

Контрацептивная губка состоит из полиуретана, импрегнированного НО-9. Губка смачивается водой, вводится во влагалище и помещается на шейку, где и реализуются ее спермицидные свойства.

Женский презерватив состоит из свободной полиуретановой пленки (в виде футляра) с упругим кольцом на каждом конце. Меньшее кольцо на закрытом конце располагается во влагалище и покрывает шейку, в то время как большее кольцо на открытом конце находится со стороны входа во влагалище. Другие модели разрабатываются.

Популярным методом барьерной контрацепции является **мужской презерватив**. Его применение показано во всех возрастных периодах, в том числе у супружеских пар старшего возраста. По эффективности он уступает современным методам контрацепции и его использование непосредственно связано с половым актом, что не всегда приемлемо для супружеской пары. Однако для некоторых пар он является наиболее приемлемым, особенно при половой жизни в длительном браке [12].

Вагинальные барьерные методы обладают различной эффективностью. Она за-

висит от частоты половых сношений и фертильности, от правильности и последовательности в использовании. Эффективность также зависит от квалификации консультанта. Обеспечение четкими рекомендациями по правильному использованию и советы по применению могут с успехом помочь женщинам, использующим эти методы контрацепции. Элементы правильного использования представлены в таблице 1 и включают в себя: использование метода, введение контрацептива, правильное расположение контрацептива, выжидание определенного периода времени для активации (для некоторых методов), возобновление применения спермицидов при повторных половых актах (для некоторых методов), в течение некоторого периода после использования и неизвлечения контрацептива не должно проводиться подмывание и спринцевание.

Таблица 1

Правила использования вагинальных барьерных методов

1	Спермициды	Диафрагма
1	2	3
1. Комплектация	Спермицид: аппликатор, необходимый для некоторых типов	Диафрагма (устанавливается обученным персоналом), спермицид, спермицидный аппликатор
2. Подготовка	Вымытые руки	Вымытые руки, слой спермицида внутри купола и кольца диафрагмы (от 1 чайной до 1 столовой ложки); не использовать спермицидную пену или смазочный материал на основе масла
3. Время введения	До 1 часа перед coitus	До 6 часов перед coitus
4. Начало действия	Пена, кремы и гели действуют немедленно; таблетки, свечи и пленки требуют короткого периода выжидания (5–10 мин) для активации и/или следовать руководству распределения во влагалище	Немедленно
5. Повторные coitus	Повторное применение спермицида при каждом повторном половом акте или, если прошло более 1 часа, после введения препарата	Повторные применения спермицида при каждом повторном половом акте (использовать спермицидный аппликатор, не удаляя диафрагму)
6. Удаление	В спринцевании после использования нет необходимости. Если женщина желает произвести спринцевание, ожидать, по крайней мере, 6–8 часов после полового акта	Удалить, по крайней мере, через 6–8 часов после последнего полового акта
7. Требования по применению и хранению	Промыть аппликатор с мылом и водой, хранить в удобном месте, предпочтительно вдали от тепла и света	Вымыть диафрагму с мылом и водой, высушить. Проверить, чтобы не было разрывов и царапин. Хранить в удобном месте, желательно вдали от тепла и света

Окончание таблицы 1

	Контрацептивная губка	Женский презерватив
1	2	3
1. Комплектация	Неиспользованная контрацептивная губка, чистая вода	Неиспользованный женский презерватив
2. Подготовка	Вымытые руки, тщательно смоченная чистой водой губка. Сжать аккуратно несколько раз до пенистости, но не до высыхания	Вымытые руки
3. Время введения	До 24 часов перед coitus	До 8 часов перед coitus
4. Начало действия	Немедленно	Немедленно
5. Повторные coitus	Обеспечивает защиту при повторных половых актах в течение 24 часов от момента введения	Использование нового презерватива при каждом последующем половом акте
6. Удаление	Удалить по крайней мере через 6–8 часов после последнего полового акта	Может быть удален вскоре после полового акта и до того, как женщина встанет, чтобы избежать распространения спермы вне презерватива
7. Требования по применению и хранению	Выбросить использованную губку (повторно не применять). Хранить неиспользованную губку в удобном месте, желательнее вдали от тепла и света	Выбросить использованный презерватив (повторно не использовать). Хранить неиспользованные презервативы желательнее вдали от тепла и света

Даже при правильном применении вагинальные барьерные методы до сих пор менее эффективны, чем другие обратимые методы.

Значительное преимущество вагинальных барьерных методов над небарьерными заключается в их защитном действии против заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Результаты ретроспективного изучения представлены в таблице 2.

ерными заключается в их защитном действии против заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Результаты ретроспективного изучения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Риск ЗППП в связи с применяемым контрацептивом

Заболевания	Диафрагма	Контрацептивная губка	Мужской презерватив
Гонорея	0,32*	0,31**	0,61
Трихомоноз	0,24**	0,29**	0,80
Хламидиоз	0,25**	0,64**	0,93

Примечание: * — относительный риск у женщин, подвергшихся ЗППП, систематизированный по возрасту, количеству сексуальных партнеров и наличию в анамнезе гонореи, трихомониаза и хламидиоза; ** — статистические достоверные данные ($P < 0,05$).

Степень защиты вагинальных барьерных методов трудно измерить [1, 9].

Вагинальные барьерные методы являются приемлемыми для многих женщин, использующих их. Они могут быть важной альтернативой презерватива, особенно в плане защиты от некоторых ЗППП. Ключевой компонент в овладении вагинальными барьерными методами — это доступное

обучение, гарантирующее, что пользователи получают необходимую информацию, совет и руководство по правильному применению. Консультанты также могут способствовать распространению метода и поддерживать женщин, которые обращаются с вопросами о применении метода, особенно в течение первых месяцев его использования.

В сравнении с гормональными методами контрацепции и ВМС вагинальные барьерные методы имеют очень мало побочных эффектов. Описанные эффекты включают аллергию к какому-либо составляющему спермицидов или латексу, используемому в производстве диафрагм или цервикальных колпачков, и усиление раздражения, сопровождающееся чувством жжения.

Экстренная или посткоитальная контрацепция занимает весьма важное место в проблеме предохранения от беременности, но применительно к женщинам 45 лет и старше использование эстроген-гестагенных препаратов нежелательно, из-за необходимости применения больших доз, которые могут вызвать ряд побочных реакций [14].

Наиболее распространенным методом экстренной контрацепции является использование гестагенных средств. Основой механизма посткоитальной контрацепции с использованием гормональных гестагенных средств является подавление или отдаление овуляции, нарушение процесса оплодотворения, транспорта яйцеклетки, имплантации и дальнейшего развития эмбриона.

У женщин переходного возраста предпочтение следует отдавать оральным гестагенам в связи с тем, что они не оказывают влияния на свертывающую систему крови, оказывают незначительное влияние на липидный обмен, вызывают меньше побочных эффектов. Наиболее популярным в странах Восточной Европы является применение левоноргестрела (препарат Постинор, Венгрия) по следующей схеме: в течение 48 часов (но не позднее 72 часов) после полового акта женщина принимает одну таблетку, а через 12 часов — вторую. Эффективность этого метода по индексу Перля составляет 2,4 на 100 женщин в течение года. Экстренную контрацепцию как срочную меру предохранения от беременности целесообразно рекомендовать женщинам при незащищенном половом акте, подвергшимся изнасилованию или при наличии сомнений в целостности использованного презерватива и т. д.

Популярностью у женщин 45 лет и старше пользуются и **естественные методы контрацепции**. Эффективность данных методов недостаточно высока и составляет 10–30 беременностей на 100 пользователей в год [3, 4, 5].

На первом месте среди них находится метод **прерванного полового акта**, и это понятно, так как он не требует использования других противозачаточных средств, планирования половых актов. Однако его эффективность невысока, а для некоторых мужчин он совершенно неприемлем.

Для супружеских пар, которые могут смириться с ограничением половой жизни или живущих половой жизнью редко, подходящим является также и **периодическое воздержание**, однако этот метод применять нецелесообразно женщинам с нерегулярной продолжительностью менструального цикла, т. е. при олигоменорее, которая наблюдается у женщин в пременопаузе.

При периодическом воздержании применяют несколько методов определения так называемой «фертильной фазы» цикла: измерение базальной температуры, исследование шеечной слизи, календарный метод, симптотермальный метод. Преимуществом периодического воздержания является его безопасность и отсутствие побочных эффектов. Однако эффективность метода зависит от четкого соблюдения правил его применения. Следует подчеркнуть, что периодическое воздержание следует предлагать в качестве альтернативного метода тем супружеским парам, которые не хотят пользоваться другими более эффективными методами контрацепции по каким-либо причинам (из-за страха побочных эффектов, религиозные или культовые ограничения).

Заключение

Таким образом, репродуктивное здоровье женщин переходного возраста зависит, в частности, от успешного применения контрацепции. При подборе метода контрацепции необходимо учитывать состояние и особенности организма в этот период жизни, особенно тщательно учитывать противопоказания к любому методу, приемлемость того или иного метода для супружеской пары.

Врачебное консультирование должно предполагать индивидуальный подход к каждой пациентке до назначения контрацепции с детальным объяснением особенностей того или иного метода, его преимуществ и недостатков. Только такой дифференцированный подход может обеспечить надежную, удобную и даже комфортную защиту от непланируемой беременности и ее последствий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багдань, Ш. Современное предупреждение беременности и планирование семьи / Ш. Багдань, Г. Божар, Л. Секереш. — Будапешт, 1998. — 96 с.
2. Внутриматочная контрацепция / Под ред. В. Н. Прилепской. — М.: Медпресс, 2000. — С. 28–33.
3. Гормональная контрацепция / Под ред. В. Н. Прилепской. — М.: Медпресс, 1998. — 216 с.
4. Руководство по планированию семьи / В. И. Кулаков [и др.]. — 1997. — 297 с.
5. Прилепская, В. Н. Контрацепция у женщин позднего репродуктивного возраста / В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 5. — С. 320–325.
6. Улучшение качества услуг по планированию семьи. Медицинские критерии для инициации и продолжения использования контрацептивных средств (по материалам совещания ВОЗ). — 1995. — 30 с.
7. Barbone, F. A follow up study of methods of contraception, sexual activity and rates of trichomoniasis, candidiasis and vaginosis / F. Barbone [et. al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1990. — Vol. 163. — P. 510.
8. Cates, W. Family planning and sexually transmitted disease and contraceptive choice: a literature update-Part1 / W. Cates, K. Stone // Studies in Family Planning. — 1992, Mar / Apr. — Vol. 24. — № 2. — P. 75–84.
9. Louv, W. C. A clinical trial of nonoxinol-9 for preventing gonorrheal and chlamydial infections / W. C. Louv [et. al.] // Journal of Infectious Diseases. — Vol. 158 — № 3. — P. 518–523.
10. Trussell, J. Contraceptive efficacy of the diaphragm, the sponge, and the cervical cap / J. Trussell [et al.] // Family Planning Perspectives. — 1999. — Vol. 25. — P. 100–105.
11. Vessey, M. Urinary tract infection and the diaphragm / M. Vessey // British Journal of Family Planning. — 1988. — Vol. 13. — P. 41–43.
12. Volpe, A. Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care. / A. Volpe, A. Arman, A. Cagnacci. [et. al.] — 1997. — Vol. 2. — P. 123–126.
13. World Health Organization. Research of WHO Scientific Group. Series 866. — Geneva, 1996.
14. Rosenberg, M.J. Commentary: methods women use that may prevent sexually transmitted disease, including HIV / M. J. Rosenberg // American Journal of Public Health. — 1992. — Nov. — Vol. 82. — № 11. — P. 1473–1478.

Поступила 30.10.2006

УДК 618.177-071

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ**

Ю. А. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

Обследовано 30 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Изучена частота хламидийной инфекции в данной группе. Для диагностики применялись иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция. Антитела к хламидиям определены у половины обследованных женщин. Всем больным проведена лечебно-диагностическая лапароскопия, оценена степень поражения маточных труб в зависимости от величины титра антител к *Chlamydia trachomatis*.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, маточные трубы, антитела.

CLINICAL FEATURES OF TUBO-PERITONEAL INFERTILITY

J. A. Lyzikova

Gomel State Medical University

30 women with tubo-peritoneal infertility were surveyed. Frequencies of chlamydia infections in the given group were investigated. Immunoassay, polymerase chain reaction were applied to diagnostics. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* were determined at half of surveyed women. All patients underwent a medical - diagnostic laparoscopy, the degree of defeat fallopian tubes was estimated depending on size of a titer of antibodies to *Chlamydia trachomatis*.

Key words: tubo-peritoneal infertility, fallopian tube, antibodies.

Введение

Бесплодие является важной медико-демографической и социальной проблемой и составляет 10–15% среди всех супружеских пар [1, 2, 3]. Одной из наиболее частых форм женского бесплодия является трубно-перитонеальное. Трубный фактор, по данным литературы, наблюдается у 30–85% женщин, страдающих бесплодием, а перитонеальная его форма встречается в 9,4–34% случаев [2].

Представители *Chlamydia*, передающиеся половым путем, оказались одним из наиболее часто выявляемых возбудителей урогенитальных инфекций, в том числе и восходящих генитальных инфекций у женщин, нередко приводящих к бесплодию [1, 5].

Непроходимость обеих маточных труб диагностируется у 47,6% женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза и верифицированной хламидийной инфекцией [5].

В то же время в исследованиях некоторых авторов показано, что *Chlamydia trachomatis* значительно чаще выявлялась в группе фертильных женщин, чем в группе бесплодных [6].

Считается целесообразным производить взятие для лабораторной диагностики перитонеальной жидкости и фимбрий, т. к. аналогичное исследование отделяемого из цервикального канала и уретры является не объективным, поскольку микробный спектр нижних и верхних половых путей может различаться [1, 3, 6]. Однако в своем исследовании М. Goluda обнаружил *Chlamydia trachomatis* лишь у 2 бесплодных пациенток из 33 (6,1%), при этом в одном случае хламидии присутствовали как в цервикальном канале, так и в дугласовом пространстве, а в другом — только в цервикальном канале [7]. Таким образом, вопрос о влиянии хламидийной инфекции на развитие трубно-перитонеального бесплодия и методах ее диагностики требует дальнейшего изучения. По данным Ф. А. Маргиани, у больных с обширным спаечным процессом (3–4 степень распространения) установлена высокая частота (33%) хламидийной инфекции в анамнезе [2]. С. И. Михалевич установила, что у 60% женщин с хламидийной инфекцией был выявлен тяжелый спаечный процесс [8]. В то же время поражение маточных труб при хламидийной инфекции характеризуется не только анатомическими изменениями, но и

нарушением их функции. Менее глубокие нарушения могут не сопровождаться закрытием просвета труб, однако при этом в них отмечаются расстройства согласованных механизмов цилиарной, секреторной и мышечной деятельности, в результате чего нарушается продвижение сперматозоидов, захват яйцеклетки и ее транспорт после оплодотворения в матку.

Известно, что с помощью тестирования на наличие антихламидийных антител можно прогнозировать патологию маточных труб, ассоциированную с хламидийной инфекцией, при этом серологическое обследование больных с трубным бесплодием имеет диагностическое значение не только для выявления антихламидийных антител, но и для установления величины их титра [1]. При исследовании женщин с трубно-перитонеальным бесплодием I. Martinez обнаружил антитела Ig G только у 8% женщин, в то же время в группе здоровых пациенток они не были обнаружены [6].

Y. Noguchi при исследовании на антитела к хламидиям у женщин с другой экстрагенитальной патологией, выявил их у 12% женщин [9].

Учитывая результаты этих двух исследований, можно поставить под сомнение взаимосвязь титра антител к *Chlamydia trachomatis* и наличия трубно-перитонеального бесплодия. Однако об этом сообщается в работах многих авторов [4, 10, 11]. В то же время необходимо отметить, что окончательная верификация диагноза трубной окклюзии должна основываться на результатах клинко-лабораторного исследования, при этом ведущее значение имеют результаты лапароскопии.

Цель исследования: определить клинические проявления трубно-перитонеального бесплодия.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и 7 фертильных женщин контрольной группы. При сборе анамнеза оценивали менструальную, детородную функцию, соматическое здоровье. Диагностика трубно-перитонеального бесплодия проводилась с учетом анамнестических данных, объективного исследования, лапароскопии. Для определения степени распространения спаечного процесса использована классификация J. Hulka и соавторов. Лапароскопия проводилась на базе

Гомельской областной клинической больницы на оборудовании «STORZ», Германия. Лабораторную диагностику хламидиоза осуществляли на базе ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета. Использованы следующие методы: иммуноферментный, полимеразная цепная реакция. Методом ИФА определяли титр специфических антител класса Ig G сыворотки крови к антигену *Chlamydia trachomatis*. С помощью ПЦР выявляли ДНК *Chlamydia trachomatis* в соскобе эпителия цервикального канала, маточных труб, брюшной полости, в образцах тканей маточных труб, спаек во время хирургического вмешательства у женщин с трубной формой бесплодия. При определении антител в крови методом иммуноферментного анализа использовали тест-системы «ХламиБест – Ig G – стрип» фирмы «Вектор Бест» (Россия). Для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis* применяли тест-систему «Амплиценс *Chlamydia trachomatis*-330p».

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистического анализа программы Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 97 в среде Windows 95. Для сравнительного анализа частоты наличия признака в разных группах использовали метод хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Обследовано 37 пациенток в возрасте $29,43 \pm 0,42$ года. Основную группу составили 30 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, поступивших в стационар для лечебно-диагностической лапароскопии по поводу бесплодия. Данная группа разделена на группу 1, включающую 15 женщин с наличием антител Ig G к *Chlamydia trachomatis*, и группу 2, в которую вошли 15 пациенток с отрицательными титрами антител. В контрольную группу включено 7 фертильных женщин, которым производилась диагностическая лапароскопия или эндоскопическая стерилизация.

Оба супруга обследованы в $66,67 \pm 8,57\%$ случаях. Среди обследованных фертильными оказались $65 \pm 10,94\%$ мужчин. Ультразвуковое исследование органов малого таза позволило исключить новообразования, аномалии развития внутренних половых органов, внутриматочную патологию, которая могла бы стать причиной бесплодия.

Длительность бесплодия составила 4,9 лет в первой группе, и 5,3 – во второй. Начало половой жизни было в 17,5 лет в обеих группах.

Анализ менструальной функции больных позволил выявить, что регулярный цикл и своевременное менархе было у всех пациенток. Жалобы на болезненность менструаций в первый день цикла предъявляли $10 \pm 5,7\%$ женщин.

В результате анализа репродуктивной функции установлено, что в $70 \pm 8,37\%$ случаев бесплодие было вторичным. Среди 21 женщины, имеющей вторичное бесплодие, срочные роды отмечены у 6 ($20,0 \pm 7,43\%$), трубная беременность — у 5 ($16,67 \pm 6,92\%$). Самопроизвольным выкидышем закончилась 1 ($3,33 \pm 3,33\%$) беременность у пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием. Медицинским абортom прерывали беременность $43,33 \pm 9,20\%$ женщин этой группы.

Родами и искусственным абортom беременность заканчивалась с наибольшей частотой у женщин контрольной группы — 9 и 11 соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с бесплодными женщинами). Внематочная беременность в анамнезе у фертильных женщин в $14,29 \pm 14,29\%$ случаев, самопроизвольный выкидыш — у 3 ($42,86 \pm 20,20\%$) женщин данной группы.

У женщин основной группы воспалительные заболевания матки и придатков в прошлом достоверно чаще, чем в контрольной группе — у 20 ($66,67 \pm 8,75\%$) и 1 ($14,29 \pm 14,29\%$) соответственно ($p < 0,05$). Патология шейки матки установлена в основной группе у 12 ($40 \pm 9,0\%$) женщин, в контрольной группе такой патологии не выявлено. Эндометриоз диагностирован во время лапароскопии у 2 ($6,67 \pm 4,63\%$), субсерозная лейомиома — у 1 ($3,33 \pm 3,33\%$) пациентки основной группы (табл. 1).

Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе отмечены у 11 ($73,33 \pm 11,82\%$) пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и положительными титрами антител к *Chlamydia trachomatis* ($p < 0,05$ по сравнению с женщинами с отрицательными титрами антител). Среди этих женщин хламидиоз был диагностирован и пролечен у 7 ($46,67,0 \pm 13,33\%$), сифилис — у 2 ($13,33 \pm 9,09\%$) пациенток. Во второй группе хламидиозом болели 2 ($13,33 \pm 9,09\%$) пациентки.

Таблица 1

Частота гинекологических заболеваний

Заболевание	Трубно-перитонеальное бесплодие (n=30)		Контрольная группа (n=7)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Хронический сальпингоофорит	20	66,7±8,7*	1	14,3±14,3
Заболевания шейки матки	12	40,0±9,0	0	0
Эндометриоз	2	6,7±4,6	0	0
Киста яичника	1	3,3±3,3	0	0
Лейомиома матки	1	3,3±3,3	0	0

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с фертильными женщинами.

Хроническая экстрагенитальная патология установлена у 11 (36,67±8,95%) больных с трубно-перитонеальным бесплодием. Из соматической патологии в данной группе больных чаще были выявлены: хронический гастрит — 4 (13,33±6,31%). Частые респираторные заболевания отметили 3 женщины основной группы (10 ± 5,57%). Хроническим циститом болела одна женщина с трубно-перитонеальным бесплодием (3,33±3,33%). У фертильных пациенток встречались с одинаковой частотой желчнокаменная болезнь и хронический пиелонефрит (14,29±14,29%).

Все пациентки получали различное лечение с целью восстановления репродуктивной функции. Противовоспалительное и физиотерапевтическое лечение было проведено 27 (90±5,7%) женщинам, индукция овуляции — 2 (6,67±4,63%), ЭКО — 2 (6,67±4,63%), санаторно-курортное лечение — 1 (3,33±3,33%).

Метросальпингография для диагностики проходимости маточных труб на амбулатор-

ном этапе обследования проводилась всем женщинам второй группы и 86,67±9,09% пациенток первой. Отмечено только 1 (3,57 ± 3,57%) расхождение в заключениях гистеросальпингографии и лапароскопии. Полученные данные подтверждают диагностическую ценность метода.

У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и положительными титрами антител Ig G к *Chlamydia trachomatis* первая и вторая степень спаечного процесса была выявлена в 38,46±14,04% случаев, третья и четвертая — в 46,15±14,39% соответственно (табл. 3). У женщин второй группы спаечный процесс был первой-второй степени в 25±16,37% случаев, третьей и четвертой — в 50±18,80% (табл. 3).

Методом ИФА определили Ig G к *Chlamydia trachomatis* у 50 ± 9,28% женщин основной группы и у 28,57 ± 18,44% контрольной. С помощью ПЦР ДНК *Chlamydia trachomatis* не выявлено ни в основной, ни в контрольной группах (табл.4).

Таблица 3

Распространенность спаечного процесса у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием

Распространенность спаечного процесса	Ig G положительные (n=15)		Ig G отрицательные (n=15)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
1–2 степень	3	20,0±10,7	2	13,3±9,1
3–4 степень	8	53,3±13,3	6	40,0±13,1

Таблица 4

Частота выявления Ig G к *Chlamydia trachomatis* у бесплодных женщин

Антитела	Трубно-перитонеальное бесплодие (n=30)		Контрольная группа (n=7)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ig G + к <i>Chlamydia trachomatis</i>	15	50,0±9,3	2	28,6±18,4
Ig G – к <i>Chlamydia trachomatis</i>	15	50,0±9,3	5	71,4±18,4

Среди женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и наличием антител Ig G к *Chlamydia trachomatis* исследовали степень изменения маточных труб в зависимости от величины титра антител. Окклюзия труб была отмечена в 92,31±7,69% случаев, проходимость труб восстановлена у всех женщин. У половины (50±15,08%) женщин с грубыми изменениями в маточных трубах определили средние титры антител к *Chlamydia trachomatis*. Высокие титры Ig G выявлены у 25±13,06% женщин. Нами также не выявлено существенных различий в распространенности спаечного процесса у женщин первой и второй групп. Из полученных данных можно сделать вывод, что хламидиоз приводит к грубым изменениям в маточных трубах, но величина титра антител не связана со степенью поражений.

Выводы

У женщин с нарушением проходимости маточных труб в большинстве случаев бесплодие носит вторичный характер. Среди 70% пациенток с вторичным бесплодием искусственные аборт в анамнезе были у 43% женщин.

Все женщины с трубно-перитонеальным бесплодием перенесли ранее гинекологические заболевания, среди которых ведущее место занимает хронический сальпингоофорит. Воспалительные заболевания придатков матки отмечены достоверно чаще по сравнению с фертильными пациентками.

Хламидиоз был диагностирован и пролечен у 30% пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на амбулаторном этапе. Антитела Ig G к *Chlamydia trachomatis* определены у половины бесплодных женщин, что также может свидетельствовать о перенесенной ранее инфекции.

У пациенток с положительными титрами антител к *Chlamydia trachomatis* инфекции, передаваемые половым путем, встречались достоверно чаще, чем у женщин с отрицательными титрами.

Хламидийная инфекция может привести к окклюзии маточных труб, но степень

нарушения проходимости не коррелирует с активностью воспалительного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гасанова, Т. А. Хламидийная инфекция и репродуктивная функция / Т. А. Гасанова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 1. — С. 11–15.
2. Клинышкова, Т. В. Роль генитальной хламидийной инфекции в генезе трубного бесплодия / Т. В. Клинышкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — Т. 2. № 5. — С. 31–34.
3. Маргиани, Ф. А. Роль эндоскопической хирургии в диагностике и лечении различных форм женского бесплодия / Ф. А. Маргиани // Проблемы репродукции. — 2003. — Т. 9. № 1. — С. 61–64.
4. Узлова, Т. В. Нарушения иммунологической реактивности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Т. В. Узлова, С. Н. Теплова, Б. И. Медведев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 4. — С. 82–83.
5. Хирургическое лечение трубного бесплодия (обзор литературы) / К. В. Краснопольская [и др.] // Проблемы репродукции. — 2000. — № 4. — С. 85–92.
6. Infertility following pelvic inflammatory disease / A. J. Pavletic [et al.]. // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 1999. — №7. — С. 145–152.
7. Chlamydia trachomatis w kanale szyjki I w zatoce Douglasa u nieplodnych kobiet / M. Goluda [et al.] // Ginecol. Pol. — 1998. — № 69(12). — P. 1153–1156.
8. Михалевич, С. И. Возможности лечения некоторых форм женского бесплодия / С. И. Михалевич // Медицина. — 2002. — № 3. — С. 37–40.
9. Relationship between serum anti-chlamydial antibodies and peritubal adhesion as a cause of infertility / Y. Noguchi [et al.] // Int J STD & AIDS. — 2001. — № 12. — P. 112–113.
10. Evaluation of Ig A, Ig G EIA in women with chlamydial infection and as part of routine infertility investigation / I. Martinez [et al.] // Int J STD & AIDS. — 2001. — № 12. — P. 2–112.
11. Mpiga, P. Chlamydia trachomatis persistence: An update / P. Mpiga, M. Ravarinoro // Microbiological Research [Electronic resource]. — 2006. — Vol. 161, № 1. — Mode of access: <http://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 13.05.06.

Поступила 20.10.2006

УДК 616.36-002-036.12+616-097]:615.37

УРОВНИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СПЕКТР АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.М. Мицура, А.П. Демчило, Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, А.-Х. Аль-Шаби

Гомельский государственный медицинский университет»

В сыворотке крови 73 больных хроническим гепатитом С (ХГС) определялись уровни цитокинов: фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерферона гамма (ИФН-γ), интерлейкинов (ИЛ)-1 альфа (ИЛ-1α) и ИЛ-4. Чаще регистрировались повышенные уровни

ФНО- α (56,2%) и ИЛ-1 α (50,7%), реже ИФН- γ (15,1%) и ИЛ-4 (12,3%). У больных ХГС уровень всех исследованных цитокинов статистически значительно превышает аналогичные показатели в группе доноров ($p < 0,05$). У 15,1% больных ХГС выявлено одномоментное повышение Т-хелпер-1 (Тх1) (ИФН- γ) и Тх2-цитокинов (ИЛ-4 и/или ИЛ-1 α), что является косвенным признаком клеточного иммунодефицита. У этих же больных определялся спектр антител к различным белкам вируса гепатита С. Выявлено, что при отсутствии антител к NS5 белку уровни ИФН- γ были значительно выше ($p = 0,022$). Не было выявлено различий уровней цитокинов у больных ХГС в зависимости от наличия анти-HCV IgM ($p > 0,05$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, цитокины, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-4, спектр антител к HCV.

THE SERUM LEVELS OF SOME CYTOKINES AND ANTIBODIES SPECTRUM TO HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V. M. Mitsura, A. P. Demchilo, E. L. Krasavtsev, S. V. Zhavoronok, Alkhansa Al-Shabi

Gomel State Medical University

We detect serum cytokines levels: tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), interleukins (IL)-1 alpha (IL-1 α) and IL-4 in 73 of patients with chronic hepatitis C (CHC). We registered increased cytokines' levels: TNF- α (56.2%), IL-1 α (50.7%), IFN- γ (15.1%) and IL-4 (12.3%). In patients with CHC the levels of all the cytokines were higher than in healthy blood donors ($p < 0.05$). In 15.1% of CHC patients we revealed simultaneously increased levels of T helper 1 (Th1) cytokine (IFN- γ) and Th2 cytokines (IL-4 and/or IL-1 α), that is indirect marker of cellular immune deficiency. In all the CHC patients we detected the antibody spectrum to different proteins of hepatitis C virus (HCV). We found the significantly higher levels of IFN- γ in those patients with antibodies to NS5 protein negative ($p = 0.022$). There were no differences in cytokines levels depends on IgM antibodies to HCV in both positive and negative patients ($p > 0.05$).

Key words: chronic hepatitis C, cytokines, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-4, antibodies spectrum of HCV.

Введение

В настоящее время считается, что продукция иммунными клетками различных цитокинов является важным показателем функционального состояния системы иммунитета при хроническом гепатите С (ХГС). Т-лимфоциты-хелперы (Тх) дифференцируются на 2 группы, разделяемые в зависимости от профиля вырабатываемых ими цитокинов: Тх1 и Тх2. Тх1 стимулируют Т-клеточный ответ и цитотоксичность Т лимфоцитов и вырабатывают интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др. Тх2 стимулируют гуморальное звено иммунитета и вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. [1, 2]. Нарушение баланса продукции цитокинов Тх1/Тх2 клетками имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессирования гепатит С-вирусной (HCV-) инфекции. Иммунный ответ по Тх1 типу способствует элиминации вируса, а по Тх2 типу — персистенции инфекции [3, 4, 5]. По функциональной ак-

тивности цитокины разделяют на провоспалительные (ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) [1, 2].

Фактор некроза опухоли — α (ФНО- α) активирует Т- и В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, опосредует гепатотоксический эффект, принимает участие в апоптозе поврежденных (в том числе вирусом) клеток. Повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови характеризует процессы воспаления и элиминации клеток путем прямой цитотоксичности или апоптоза. При ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний уровень ФНО- α отражает тяжесть патологического процесса [1, 6].

ИЛ-1 (α и β) продуцируется мононуклеарами периферической крови. Повышение ИЛ-1 в сыворотке крови сопутствует целому ряду заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера [1, 6]. ИЛ-1, как и ИЛ-4 способствует дифференцировке Тх2 лимфоцитов [1]. ФНО- α и ИЛ-1 способны активировать звездчатые клетки пе-

чени, играющие ключевую роль в фиброгенезе печени [7]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют развитию жировой инфильтрации печени и могут подавлять регенерацию печеночной ткани [5].

ИЛ-4 — представитель противовоспалительных цитокинов. Повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови сопровождается системный Тх2-ответ, что встречается при аллергических реакциях [6] и при хронических вирусных инфекциях [1].

ИФН- γ — провоспалительный цитокин, его повышение характеризует уровень воспаления. Повышение уровня ИФН- γ в сыворотке отражает иммунный ответ преимущественно по Тх1-типу [6].

Одновременное включение функций Тх1 и Тх2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к развитию иммунодефицита. Таким образом, совместное повышение уровней Тх1 и Тх2 может являться косвенным признаком иммунодефицита [6]. Цитокины крови инактивируются в печени. Нарушение этой инактивации при болезнях печени может служить причиной иммунных нарушений [5].

В крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) обнаруживаются антитела к core-белку и неструктурным протеинам. Чаще всего при ХГС выявляются антитела к NS4 (анти-NS4) [8, 9]. Известно, что антитела к неструктурным белкам HCV и анти-HCV IgM обнаруживаются гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при обострении ХГС [8,10]. Считается, что обнаружение анти-HCV IgM может отражать уровень виремии и активность ХГС [11], что было показано нами ранее [12]. Исчезновение антител к core-белку, NS4 и NS5 в динамике может указывать на формирование клинико-биохимической ремиссии. Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса в динамике этиотропной терапии [10, 12, 13].

Цель исследования: изучить сывороточные уровни цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИФН- γ , ИЛ-4 и оценить их содержание в сыворотках крови больных ХГС с различным спектром антител к HCV.

Материалы и методы

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИФН- γ , ИЛ-4 в сыворотках крови 73 больных ХГС, находившихся на

лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2004–2006 годах. Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением антител к HCV (анти-HCV) в иммуноферментном анализе и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции у 62 человек (у остальных определение не проводилось). Среди обследованных больных — 44 мужчины (60,3%) и 29 женщин (39,7%); возраст от 18 до 62 лет, средний возраст — 33,7 \pm 1,3 года.

В сыворотках крови этих больных определялось содержание цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИФН- γ , ИЛ-4. Исследование проводилось на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с использованием иммуноферментных тест-систем, производимых фирмой «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Нормальными значениями уровней цитокинов в сыворотке крови считались 0–50 пг/мл [10]. В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки доноров, постоянно проживающих в Гомеле и Гомельской области. У всех доноров были нормальные значения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и отсутствовали маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов. В сыворотках крови исследованных больных определялся также спектр антител к HCV: антитела к core-белку HCV, к NS3, NS4 и NS5 белкам, а также антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «ИмБио» (Н. Новгород).

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA v.6.0.

Результаты и обсуждение

Методом иммуноферментного анализа проведено количественное определение цитокинов в исследуемых сыворотках крови в соответствии с инструкциями по применению тест-систем.

Было выявлено, что у доноров уровни всех исследуемых цитокинов не превышали 50 пг/мл, а у больных ХГС в ряде случаев регистрировались их повышенные уровни. Сравнение количества лиц с повышенными уровнями цитокинов (свыше 50 пг/мл) среди доноров и больных ХГС проводилось с помощью точного критерия Фишера. Результаты сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Количество лиц с повышенными уровнями цитокинов
среди доноров и больных ХГС**

Цитокин	Уровни цитокинов свыше 50 пг/мл, абс. (%)		p
	доноры (n = 10)	больные ХГС (n = 73)	
ИЛ-4	0 (0%)	9 (12,3%)	0,295
ФНО- α	0 (0%)	41 (56,2%)	0,001
ИФН- γ	0 (0%)	11 (15,1%)	0,221
ИЛ-1 α	0 (0%)	37 (50,7%)	0,002

Как видно из таблицы 1, у больных ХГС чаще регистрировались повышенные уровни ФНО- α (56,2%) и ИЛ-1 α (50,7%), чем ИФН- γ и ИЛ-4 (15,1% и 12,3% соответственно). Доля лиц с повышенными уровнями ФНО- α и ИЛ-1 α среди больных ХГС значительно превышала аналогичную у доноров.

У 41 пациента выявлено повышение уровней Тх2-цитокинов (ИЛ-4 и/или ИЛ-1 α , как способствующий дифференцировке Тх2 лимфоцитов), у 11 — Тх1-цитокина (ИФН- γ). При этом у всех 11 лиц с повышением Тх1-цитокина (ИФН- γ) были повышены уровни Тх2- цитокинов: ИЛ-1 α — у 11, ИЛ-4 — у 5. Таким образом, у 11 из 73 больных (15,1%) имеются косвенные признаки клеточного иммунодефицита.

Далее нами оценивалась нормальность распределения уровней цитокинов у доноров и больных ХГС с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Во всех случаях уровни

$p < 0,01$, что свидетельствует об отсутствии нормального распределения уровней цитокинов. Поэтому для дальнейшего сравнения был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Проводилось изучение сывороточных уровней цитокинов у доноров и больных ХГС, результаты представлены в таблице 2 (указаны медианы концентрации цитокинов в пг/мл, а также значения p при сравнении показателей доноров и больных ХГС).

Как видно из таблицы 2, у больных ХГС уровни всех цитокинов статистически значимо превышают аналогичные показатели в группе доноров. Это свидетельствует о важной роли иммунного ответа у больных ХГС. Вероятно, признаки системного воспаления с наличием повышенных концентраций цитокинов в сыворотке крови связаны в некоторой мере и с внепеченочной репликацией вируса гепатита С [4, 5].

Таблица 2

Изучение сывороточных уровней цитокинов у доноров и больных ХГС

Цитокин	Доноры (n = 10)	Больные ХГС (n = 73)	p
ИЛ-4, пг/мл	1,47	13,21	0,0001
ФНО- α , пг/мл	34,73	54,28	0,0023
ИФН- γ , пг/мл	1,50	13,82	0,0072
ИЛ-1 α , пг/мл	13,25	57,76	0,0194

Далее нами изучался спектр антител к HCV. Всего из 73 исследованных сывороток в 72 образцах (98,6%) выявлены антитела к core-протеину (анти-core), в 73 образцах (100%) — антитела к NS3 (анти-NS3), в 72 образцах (98,6%) — антитела к NS4 (анти-NS4), в 40 образцах (54,8%) — антитела к NS5 (анти-NS5). Анти-HCV IgM выявлялись у 41 больного (56,2%). Частота выявления различных спектров антител представлена в таблице 3.

У обследованных больных выявлялись 4 варианта спектра антител, из них наиболее частыми являлись 1 и 2, отличавшиеся лишь наличием или отсутствием антител к NS5 белку HCV. В дальнейшем нами сравнивались эти 2 группы.

Проводилось изучение сывороточных уровней цитокинов в зависимости от выявления анти-NS5 HCV у больных ХГС, результаты представлены в таблице 4 (указаны медианы концентрации цитокинов в пг/мл, а также значения p по критерию Манна-Уитни).

Таблица 3

Спектр антител к различным белкам HCV у больных ХГС

Спектр антител к HCV	Кол-во, абс. (%)
1. Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+	39 (53,4±5,8%)
2. Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5-	32 (43,8±5,8%)
3. Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4-, анти-NS5-	1 (1,4±1,4%)
4. Анти-core-, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+	1 (1,4±1,4%)

Таблица 4

Уровни цитокинов в зависимости от выявления анти-NS5 HCV у больных ХГС

Цитокин	Выявление анти-NS5		p
	выявлены (n = 39)	не выявлены (n = 32)	
ИЛ-4, пг/мл	12,79	15,11	0,422
ФНО-α, пг/мл	51,03	60,79	0,227
ИФН-γ, пг/мл	12,00	19,10	0,022
ИЛ-1α, пг/мл	61,12	58,09	0,306

Выявлено, что у лиц, имеющих анти-NS5, уровни ИФН-γ были значимо ниже, чем у лиц, не имеющих этих антител ($p=0,022$). Повышение ИФН-γ отражает активность Тх1-звена иммунитета, при котором запускается преимущественно клеточный, а не гуморальный иммунитет. При аналогичном сравнении сывороточных уровней цитокинов в зависимости от выявления анти-HCV IgM у больных ХГС не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,4$).

Проводилось сравнение частоты встречаемости повышенных уровней цитокинов (более 50 пг/мл) у больных ХГС в зависимости от выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM. Для сравнения частот в квадрате 2×2 использован точный критерий Фишера. Уровни ИФН-γ были повышены у 2 из 39 лиц с анти-NS5 (5,1%) и у 9 из 32 пациентов без анти-NS5 (28,1%), различия статистически значимы ($p=0,009$). Уровни других цитокинов статистически не различались ($p>0,05$).

Изменение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХГС может иметь важное диагностическое и прогностическое значение и требует дальнейшего изучения. Представляет интерес изменение уровней цитокинов у больных, получающих различную терапию, и влияние исходных уровней цитокинов на эффективность лечения. Необходимо также изучить взаимосвязь показателей специфического гуморального иммунитета и уровней цитокинов у больных ХГС, в том числе на фоне лечения.

Выводы

1. В сыворотке крови больных ХГС чаще регистрировались повышенные уровни ФНО-α (56,2%) и ИЛ-1α (50,7%), чем ИФН-γ (15,1%) и ИЛ-4 (12,3%). У больных ХГС уровень всех исследованных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1α, ИФН-γ, ИЛ-4) статистически значимо превышает аналогичные показатели в группе доноров ($p<0,05$).

2. У 15,1% больных ХГС выявлено одномоментное повышение Тх1 (ИФН-γ) и Тх2-цитокинов (ИЛ-4 и/или ИЛ-1α), что является косвенным признаком клеточного иммунодефицита.

3. Антитела к NS3 белку выявляются у 100% больных ХГС, анти-core и анти-NS4 — по 98,6%, анти-NS5 — у 54,8%, анти-HCV IgM — у 56,2% пациентов.

4. У лиц, не имеющих анти-NS5, уровни ИФН-γ были значимо выше, чем у лиц, имеющих эти антитела ($p = 0,022$), количество повышенных значений этого цитокина также было выше у лиц без анти-NS5 ($p = 0,009$), что отражает активность Тх1-звена иммунитета, при котором запускается преимущественно клеточный иммунитет.

5. Не было выявлено различий уровней цитокинов у больных ХГС в зависимости от наличия анти-HCV IgM ($p>0,05$).

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант № B05M-188.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Кетлинский, С. А.* Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 156 с.
2. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин [и др.] // Журн. микробиол. — 2001. — № 1. — С. 57–61.
3. *Абдукадырова, М. А.* Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. — 2002. — № 1. — С. 47–54.
4. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2001. — № 3. — С. 24–29.
5. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
6. Справочник по иммунотерапии для практического врача / Под ред. Симбирцева А.С. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.
7. *Пинцани, М.* Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2002. — № 5. — С. 4–9.
8. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И. В. Круглов [и др.] // Вопр. вирусол. — 2002. — № 2. — С. 11–16.
9. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов: метод. реком. / А. А. Новикова [и др.]. — М., 2002. — 48 с.
10. *Ющук, Н. Д.* Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук // Тер. архив. — 2002. — № 4. — С. 18–22.
11. *Brillanti, S.* Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C / S. Brillanti [et al.] // Arch. Virol. — 1993. — № 8. — P. 213–218.
12. Определение антител к NS5 белку вируса гепатита С (HCV) и антител к HCV класса IgM для прогноза эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С / В. М. Мицура [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 2. — С. 27–31.
13. *Радченко, В. Г.* Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко. — СПб.: Лань, 2000. — 192 с.

Поступила 20.11.2006

УДК: 616-001.4-089-06:579

МИКРОФЛОРА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ИНФИЦИРОВАННЫХ РАНАХ

В. В. Берещенко, А. Н. Лызиков, Е. С. Куликова

Гомельский государственный медицинский университет

Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

В результате исследования изучен видовой состав основных микроорганизмов в ране у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки. Исследована чувствительность выделенных микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам. Показана эффективность использования раствора анолита нейтрального в комплексном лечении больных с хирургической инфекцией.

Ключевые слова: микроорганизм, хирургическая инфекция, антибактериальные препараты, анолит нейтральный.

MICROFLORA AT A SURGICAL INFECTION OF SOFT TISSUE AND INFECTED WOUNDS

V. V. Bereschenko, A. N. Lyzikov, E. S. Kulikova

Gomel State Medical University

Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health

As a result of research the specific structure of the basic microorganisms in a wound at patients with pyoinflammatory diseases of skin and hypodermic adipose cellular tissue has been in-

investigated. Sensitivity of the allocated microorganisms to the basic antibacterial preparations has been studied. Efficiency of use of a solution of neutral anolyte in complex treatment of patients with a surgical infection has been shown.

Key words: microorganism, surgical infection, antibacterial preparations, neutral anolyte.

Введение

Несмотря на значительные достижения современной хирургии проблема диагностики и лечения хирургической инфекции остаётся актуальной. В настоящее время пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют до 35–40% больных хирургического профиля [1, 2]. Гнойные осложнения составляют 30–35% всех хирургических заболеваний, причем в структуре госпитальных инфекций в хирургической клинике нагноение ран составляет от 2–3% до 11–62,2% [3]. Более чем у 1/3 больных хирургического профиля имеется разной степени хирургическая инфекция [4]. С течением времени происходит изменение этиологической структуры хирургической инфекции, ее патоморфоз в результате широкого и бесконтрольного применения антибактериальных препаратов, распространения длительной инфузионной терапии, расширения показаний к инвазивным методам диагностики и лечения [5, 6, 7]. Рост частоты и тяжести хирургической инфекции, недостаточная эффективность традиционных методов лечения обуславливают значимость данной проблемы, которая в настоящее время рассматривается как одна из основных в хирургии [8, 2, 9, 10]. По данным отдельных исследований, количество смертных случаев в связи с инфекционными осложнениями составляет 42–60% [11, 5]. Эффективность борьбы с возбудителями хирургической инфекции напрямую зависит от их резистентности к антибактериальным препаратам.

Целью исследования явилось изучение микробиологического состава ран и чувствительность выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам при основных гнойно-воспалительных хирургических заболеваниях и осложнениях в медицинских учреждениях г. Гомеля, а также изучение эффективности раствора анолита нейтрального в комплексном лечении гнойных и инфицированных ран.

Материал и методы исследования

Микробиологические исследования раневого отделяемого были проведены централизованно в Гомельском областном центре гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья согласно «Методическим указаниям по применению унифицированных микробиологических методов исследования в клинико-диагностических лабораториях» (Приложение №1 к Приказу МЗ № 535 от 22.04.85). Забор раневого отделяемого проводился при первичной хирургической обработке раны до применения антибиотиков и антисептиков.

Все манипуляции выполнялись при соблюдении правил асептики. Для микробиологического исследования некротические массы, детрит и гной удаляли стерильной салфеткой. Далее стерильными тампонами производили круговые вращательные движения от центра к периферии поверхности раны. Материал для исследования брали двумя тампонами, один из которых использовали для микроскопии, а другой — для посева. Не более чем через 1 час после взятия весь материал доставлялся в микробиологическую лабораторию для немедленного посева.

Из одного приготовленного тампона производили «размазывание» по стерильному предметному стеклу, окраску по Граму и микроскопию. При обнаружении микроорганизмов отмечали их морфологическую характеристику (грамположительные и грамотрицательные палочки, кокки и др.) и степень обсемененности. В соответствии с результатами микроскопии вносили коррективы в ход бактериологического исследования.

Материал, взятый другим ватным стерильным тампоном из того же участка раны, засеивали на чашки в две среды: на 5% кровяной агар и сахарный бульон.

Посев на чашку с агаром производили методом «тампон-петля»: тампоном проводили «дорожку» по диаметру чашки, за-

тем другой стороной тампона в обратном направлении засеивали еще одну «дорожку», параллельную первой. После этого материал рассеивали по чашке при помощи петли штрихами, перпендикулярными к «дорожкам». Такой посев позволяет выделить микроорганизмы в виде отдельных колониобразующих единиц даже из ассоциации микроорганизмов.

Засеянные жидкие и плотные питательные среды термостатировали при 37°C в течение 18–24 часов. При обнаружении роста производили отсев отдельных колоний на селективные среды с целью их идентификации. Отмечали рост микроорганизмов в виде монокультуры или в ассоциации. При обнаружении ассоциации микроорганизмов на плотной питательной среде отмечали преимущественный рост какого-либо представителя ассоциации (если это наблюдалось). При отсутствии роста в первые сутки посева оставляли в термостате, ежедневно просматривали и при визуальном обнаружении роста также производили соответствующие отсева. Ответ об отсутствии роста получали через 5 суток от начала термостатирования. При идентификации выделенных микроорганизмов учитывали морфотинкториальные, культуральные и биохимические свойства.

Грамположительные кокки идентифицировали согласно рекомендациям приказа № 535. Энтеробактерии определяли согласно «Методическим указаниям по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями» [12].

Чувствительность микроорганизмов, выделенных из гнойных ран, к антибактериальным препаратам, к антибиотикам определялась дискодиффузионным методом согласно «Методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» [13] и «Директивы об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам» [14]. В работе использовали диски НИЦФ (г. Санкт-Петербург) и Himedia (Индия).

Для бактерий рода *Staphylococcus* использовали диски с бензилпеницилином,

оксациллином, цефазолином, цефотаксимом, цефуроксимом, рифампицином, эритромицином, ципрофлоксацином. Для энтеробактерий применяли диски с ампициллином, ципрофлоксацином, цефотаксимом, гентамицином, левомицетином, тетрациклином.

Для посева исследуемой культуры (тест-культуры) использовали коммерческие среды АГВ. В чашки Петри диаметром 90 мм вносили по 20 мл АГВ, соблюдая правила асептики. Перед использованием сред при наличии избыточной влаги чашки подсушивали при 37°C.

Инокулят готовили из чистой 18–20 часовой культуры бактерий, выросшей на поверхности плотной питательной среды. Для этого 5–10 изолированных колоний суспензировали в жидкой питательной среде на изотоническом растворе хлорида натрия. Суспензию или бульонную культуру разводили изотоническим раствором хлорида натрия до мутности оптического стандарта ГИСК им. Л.А. Тарасевича на 5 ЕД. Инокулят в объеме 1–2 мл сразу после изготовления наносили на поверхность подсушенной агаровой среды и равномерно распределяли путем поколачивания чашки. Избыток жидкости удаляли пипеткой. Приоткрывали чашки, подсушивая при комнатной температуре в течение 10–15 минут.

Диски с помощью пинцета накладывали на поверхность зараженной питательной среды на одинаковом расстоянии один от другого и примерно на расстоянии 2 см от края чашки. На одну чашку помещалось не более 6 дисков. Чашки помещали в термостат сразу же после наложения дисков и инкубировали в течении 18–20 часов при 37°C в перевернутом кверху дном положении.

Диаметры зон задержки роста исследуемых культур измеряли с помощью миллиметровой линейки на темном фоне в отраженном свете. Интерпретация размеров зон задержки роста проводили согласно стандартным таблицам производителя.

Контроль качества определения чувствительности к антибиотикам выполняли путем параллельного исследования контрольных штаммов с известной чувствительностью к антимикробным агентам. Референс-штаммы — *Staphylococcus aureus*

ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 — исследовали точно по такой же методике, что и клинические штаммы. Размеры зон задержки роста, выявленных в тестах с контрольными микроорганизмами, должны были совпадать с предельными размерами диаметров, представленных в инструкции. В случае несовпадения результатов со стандартными параметрами контрольных культур результаты с исследуемыми культурами считались недостоверными.

Раствор анолита нейтрального был получен на отечественной установке второго поколения «Аквamed» методом электрохимической активации раствора хлорида натрия. В полученном растворе концентрация активного хлора составила от 200 до 400 мг/дм³, рН 6,2–7,2 с окислительно-восстановительным потенциалом от +890 до +925 мВ.

Для комплексного лечения инфицированных ран и хирургической инфекции мягких тканей у больных опытной группы в качестве антисептика был применен раствор анолита нейтрального. После хирургической обработки поверхность ран вместо традиционных антисептиков обрабатывали раствором анолита нейтрального. Затем на раневую поверхность наносили слой мази на полиэтиленоксидной основе («Левомеколь»), покрывали марлевой салфеткой, пропитанной раствором анолита нейтрального. Контрольную группу составили больные с применением традиционных антисептиков (3% раствор перекиси водорода, 0,02% раствор фурацилина и 0,05% раствор хлоргексидина).

Общее лечение в обеих группах было идентично и включало использование антибактериальной и противовоспалительной терапии, витаминно-десенсибилизирующих препаратов, методов физиотерапевтического воздействия на раны, лечение сопутствующей патологии.

Опытную группу составили 32 больных, мужчин было 18 (56,25%), женщин — 14 (43,75%), средний возраст больных — 41,9 лет. По нозологическим формам заболеваний распределение в опытной группе было следующим: абсцессы и флегмоны — 14,

гидраденит — 3, фурункулы и карбункулы — 6, инфицированные и гнойные раны — 8, пандактилит — 1.

Контрольную группу составили 34 пациента, мужчин было 16 (47,06%), женщин — 18 (52,94%), средний возраст — 35,5 лет. Нозологические формы заболеваний были представлены следующим образом: абсцессы и флегмоны — 17, гидраденит — 1, фурункулы и карбункулы — 9, инфицированные и гнойные раны — 5, пандактилит — 1, мастит — 1.

Посев раневого отделяемого производился в момент поступления больного до применения антисептиков, на первые и третьи сутки после начала лечения. Анализировали только положительные посевы микроорганизмов из раневого отделяемого. Основная и контрольная группа были сопоставимы по бактериальному спектру и степени бактериальной обсемененности.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучено 266 посевов раневого отделяемого у больных с хирургическими инфекциями мягких тканей, инфицированными ранами. В отдельную группу выделили больных с трофическими язвами различной этиологии и острым парапроктитом. Результаты исследования приведены в таблицах 1 и 2.

При острой хирургической инфекции мягких тканей после вскрытия абсцессов и флегмон был отмечен преимущественный рост монокультур микроорганизмов в 128 случаях, что составило 93,6%, из них грамположительных — 98 (71,01%), грамотрицательных — 31 (22,47%).

Лидирующее место занимали *Staphylococcus aureus* — 84 (60,87%) и *Escherichia coli* — 18 (13,04%). Ассоциация организмов выявлена в 9 случаях (6,52%), чаще других здесь также встречался *Staphylococcus aureus* — в 5 из 9 ассоциаций. Во всех формах хирургической инфекции преобладал *Staphylococcus aureus*: абсцессы — 36 (52,94%), флегмоны — 7 (50,0%), фурункулы — 21 (75,0%), гидраденит 7 (100%), карбункул — 6 (100%), инфицированные раны — 7 (46,67%).

Таблица 1

**Микробиологический пейзаж раневого отделяемого
при хирургической инфекции мягких тканей и инфицированных ран**

Микроорганизм	Нозологическая форма						количество / процент
	абсцесс	флегмона	гидраденит	фурункул	кабункул	инфицир. раны	
<i>S. aureus</i> (+)	36	7	7	21	6	7	84 (60,87%)
<i>S. epidermidis</i> (+)	4	—	—	1	—	—	5 (3,61%)
<i>S. saprophyticus</i> (+)	1	—	—	—	—	—	1 (0,73%)
β -гемолит <i>S.</i> (+)	1	1	—	—	—	—	2 (1,45%)
α -гемол <i>S.</i> (+)	3	—	—	2	—	—	5 (3,62%)
<i>C. hofmani</i> (+)	—	—	—	—	—	1	1 (0,73%)
<i>E. coli</i> (-)	12	1	—	—	—	5	18 (13,04%)
<i>E. faecalis</i> (-)	1	1	—	—	—	—	2 (1,45%)
<i>P. vulgaris</i> (-)	1	2	—	—	—	—	3 (2,17%)
<i>E. agglomerans</i> (-)	1	—	—	—	—	—	1 (0,73%)
<i>C. freundii</i> (-)	1	—	—	1	—	—	2 (1,45%)
Ассоциации бактерий	5	1	—	2	—	1	9 (6,52%)
<i>P. mirabilis</i> (-)	2	—	—	—	—	—	2 (1,45%)
<i>P. aeruginosa</i> (-)	—	—	—	—	—	1	1 (0,73%)
<i>Enterobacter spp.</i> (-)	—	1	—	1	—	—	2 (1,45%)
Всего	68 (100%)	14 (100%)	7 (100%)	28 (100%)	6 (100%)	15 (100%)	138 (100%)

Таблица 2

**Микробиологический пейзаж раневого отделяемого
при остром парапроктите и трофических язвах**

Вид микроорганизма	Патология	
	острый парапроктит	трофические язвы
<i>S.aureus</i> (+)	5 (5,6%)	14 (35,9%)
<i>S.epidermidis</i> (+)	1 (1,1%)	1 (2,6%)
<i>S.saprophyticus</i> (+)	1 (1,1%)	2 (5,1%)
α -гемол <i>S.</i> (+)	1 (1,1%)	4 (10,3%)
<i>E. faecalis</i> (-)	2 (2,2%)	1 (2,6%)
<i>E. coli</i> (-)	62 (69,7%)	2 (5,1%)
<i>P. vulgaris</i> (-)	5 (5,6%)	2 (5,1%)
<i>E. agglomerans</i> (-)	2 (2,2%)	1 (2,6%)
<i>E. aerogeneus</i> (-)	—	2 (5,1%)
<i>C. freundii</i> (-)	1 (1,1%)	2 (5,1%)
Ассоциации бактерий	2 (2,2%)	4 (10,3%)
<i>P. aeruginosa</i> (-)	—	2 (5,1%)
<i>Enterobacter spp.</i> (-)	2 (2,2%)	—
<i>K. pneumoniae</i> (-)	5 (5,6%)	2 (5,1%)
Всего	89 (100%)	39 (100%)

В посевах при остром парапроктите преобладает грамотрицательная микрофлора — 79 (88,6%). Чаще других определялась *Escherichia coli* — 62 (69,7%). Монокультура высевалась в 87 случаях (97,8%).

Ассоциации микроорганизмов определены в 2 случаях (2,2%).

Из гноя трофических язв монокультура выделена в 35 случаях (89,7%) и была представлена чаще группой стафилококков —

17 (43,6%). Несмотря на это, грамотрицательные микроорганизмы встречались в 13 (35,8%) случаях. Ассоциация микроорганизмов наблюдалась в 4 (10,3%), где чаще других встречались *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Следует отметить, что синегнойная палочка высевалась в монокультуре и в ассоциации из трофических язв в 5 (12,8%) случаях.

При исследовании чувствительности к антибактериальным препаратам выделенной микрофлоры были получены следующие результаты. Выявлено, что полученные посева *S. aureus* были чувствительны к оксациллину в 89,5% случаев, цефазолину — 100%, цефуросиму — 86,7%, рифампицину — 89,5%, ципрофлоксацину — 100%, цефотаксиму — 100%, резистентны к бензилпенициллину в 100% случаев, мало чувствительна к эритромицину — 68,4%.

E. coli была чувствительна к ципрофлоксацину в 96,3% случаев, цефотаксиму — 95,5%, цефазолину — 75%, гентамицину — 82,6%, левомицетину — 87,5%, мало чувствительна к ампициллину — 32,3%, амикацину — 50%, тетрациклину — 31,3%.

Синегнойная палочка *P. aeruginosa* была чувствительна к ципрофлоксацину в 100% случаев, амикацину — 75%, имипенему — 55,6%, цефазолину — 66,7%. Не подавляют ее рост ампициллин, тетрациклин, слабо чувствительна к гентамицину — 20%, карбенициллину — 12,5%.

При анализе размеров зон задержки роста выделенных возбудителей было показано, что *S. aureus* сохраняет свою чувствительность к основным антимикробным препаратам в 75% случаев, *E. coli* — в 50%, *Proteus spp.* — в 20%, *Enterococcus spp.* — в 16,7% случаев (табл. 3).

Таблица 3

**Размеры зон задержки роста в среде АГВ
для некоторых возбудителей хирургической инфекции**

Антимикробный препарат	Микроорганизм			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>
Бензилпенициллин	12,70±3,47*	—	—	—
Ампициллин	—	6,84±1,71*	7,14±4,69*	17,08±3,39
Оксациллин	22,42±1,91	—	—	2,63±2,63*
Цефазолин	28,64±0,94	16,81±2,56**	—	—
Цефуросим	23,67±2,56	—	—	—
Цефотаксим	28,44±0,87	24,23±1,31	15,60±6,46**	—
Гентамицин	—	19,09±1,9	9,71±4,63*	6,90±3,57*
Левомецетин	—	20,59±1,44	3,60±3,60*	—
Рифампицин	26,11±2,19	—	—	—
Эритромицин	17,84±2,88**	—	—	8,36±3,55*
Тетрациклин	—	8,16±1,8*	—	10,0±3,49*
Ципрофлоксацин	27,20±0,58	25,39±1,57	20,83±7,26	14,33±3,74*
Амикацин	—	10,67±4,81*	—	—

Примечание: * — устойчивый к антибактериальному препарату; ** — промежуточный тип устойчивости к антибактериальному препарату.

Данное исследование показало, что микробиологический состав ран достаточно разнообразен, несмотря на преобладание отдельных возбудителей. Спектр устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам значительно варьирует, что указывает на отсутствие универсального антибактериального препарата.

В настоящее время изучаются электрохимические активированные растворы, и в частности, анолиты, полученные из слабоминерализованных растворов хлорида натрия на отечественной установке «Аквамед», которые обладают широким спектром антибактериальной, вируцидной, туберулоцидной активностью [15].

При анализе положительного роста микроорганизмов на питательных средах (табл. 4) было показано, что на первые сутки в опытной группе больных положительный рост микроорганизмов полу-

чен в 5 (15,63%) случаях, в контрольной группе — в 7 (20,59%). На третьи сутки лечения в опытной группе рост микроорганизмов получен в 1 (3,13%) случае, а в контроле — в 3 (8,82%).

Таблица 4

**Положительный рост микроорганизмов
по результатам микробиологического исследования**

Сроки наблюдения	Опытная группа (n=32)	Контрольная группа (n=34)
Первые сутки	5 (15,63%)	7 (20,59%)
Третьи сутки	1 (3,13%)	3 (8,82%)

Средняя продолжительность лечения больных в опытной группе составила 9,47 дней, в контрольной — 13,65 дней.

Выводы

1. При острой хирургической инфекции мягких тканей имеется преимущественный рост монокультур микроорганизмов (93,6%), основным возбудителем является *S. aureus* (60,87%).

2. В трофических язвах монокультура высевается в 89,7% случаев и представлена чаще группой стафилококков (43,6%), грамотрицательные микроорганизмы встречаются в 35,8% случаев.

3. Устойчивость микроорганизмов к препаратам варьирует в широких пределах, поэтому, несмотря на превентивную стартовую антибактериальную терапию, рекомендуется определять чувствительность возбудителей, что позволит при затяжном течении успешно скорректировать этиологическое лечение.

4. Применение раствора анолита нейтрального с окислительно-восстановительным потенциалом от +890 до +925 мВ в комплексном лечении хирургической инфекции и инфицированных ран позволяет достичь быстрой элиминации микроорганизмов из очага воспаления и сократить средние сроки стационарного лечения пациентов на 4,18 дней.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Абаев, Ю. К.* Хирургическая повязка / Ю. К. Абаев. — Мн. : Беларусь, 2005. — 150 с.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран. (Проблемы лекарственной терапии) / Под ред. Б. М. Даценко. — Киев : Здоров'я, 1995. — 383 с.
3. *Афиногенов, Г.Е.* Принципы профилактической и терапевтической антисептики в системе

борьбы с раневой инфекцией: Мат. научно-практ. конф. «Внутрибольничные инфекции — проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики» / Г. Е. Афиногенов, Е. М. Еропкина, А. Г. Афиногенова. — М., 1999. — С. 25–26.

4. *Костюченко, А.Л.* Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских, А. Н. Тулупов. — СПб: Фолиант, 2000. — 448 с.

5. *Ерехин, И. А.* Инфекции в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия (ч. I) / И. А. Ерехин // Вестн. хир. — 1998. — № 1. — С. 85–91.

6. *Воробьев, А. А.* Современные проблемы микробиологической безопасности / А. А. Воробьев // Вестн. Рос. АМН. — 2002. — № 10. — С. 9–12.

7. *Шевченко, Ю. Л., Онищенко, Г. Г.* Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их взаимодействия на современном этапе / Ю. Л. Шевченко, Г. Г. Онищенко // ЖМЭИ. — 2001. — № 2. — С. 94–104.

8. Хирургические инфекции: руководство. / Под ред. И. А. Ерехина, Б. П. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб. : Питер, 2003. — 864 с.

9. *Horan, T. C.* CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections / T.C. Horan [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1992. — Vol. 13, № 10. — P. 606–608.

10. *Leaper, D. J.* Surgical site infection — a European perspective of incidence and economic burden / D. J. Leaper [et al.] // Int. Wound Journal. — 2004. — Vol. 1, № 4. — P. 247–273.

11. *Гостищев, В.К.* Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / В. К. Гостищев, В. В. Омеляновский // Хирургия. — 1997. — № 8. — С. 11–15.

12. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями № 04-23/3. — М., 1984. — 142 с.

13. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков № 2675-83. — М., 1983. — 14 с.

14. Директива об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам № 2-18/2759. — М., 1975. — 28 с.

15. Юркевич, А. Б. Бицидная активность анолита нейтрального, полученного на установке «Аквамед» / А. Б. Юркевич // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2003. — № 4. — С. 79–84.

Поступила 26.10.2006

УДК 616.36. – 008.5 – 009 – 08

**ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
ПРИЧИНЫ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

А. И. Ковалев, А. А. Соколов

Российский Государственный медицинский Университет, Москва

Исследованы частота и причины развития постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Установлено, что часть их обусловлена интраоперационными погрешностями выполнения вмешательства или ятрогенными повреждениями, другие — не полным обследованием больных в дооперационном периоде или неправильной трактовкой полученных данных. Ведущее место в диагностике билиарной системы после холецистэктомии занимает ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), динамическая гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ). При выявлении в процессе обследования стеноза БДС или холедохолитиаза выполнялись эндоскопические транспапиллярные вмешательства. У пациентов с протяженными стриктурами ТОХ накладывался холедоходуоденоанастомоз. В случаях диагностирования при ГБСГ дисфункциональных изменений со стороны сфинктера Одди проводилось консервативное лечение.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, дисфункция сфинктера Одди, холедохолитиаз, стеноз БДС.

**POST-CHOLECYSTECTOMY SYNDROME:
REASONS AND TACTICS OF SURGICAL TREATMENT**

A. I. Kovalev, A. A. Sokolov

Russian State Medical University, Moscow

There were examined some experiments in the meanings in the area of postcholecystectomy syndrome. There were decided that some part of them is faced with mistakes of operating or iatrogenic injuries, others — with not full examination of patients or mistaken meaning of information. The main of diagnostics of biliary pathology after cholecystectomy is hepatic sonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), dynamic radionuclide hepatobiliary imaging. In the process during the examinations of papillary stenosis or choledocholithiasis were made endoscopic intervention. Biliary-enteric anastomosis was made to the patients with long papillary stenosis. The conservative cure was made by diagnostics of dynamic radionuclide hepatobiliary imaging of dysfunction Oddi's sphincter.

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, dysfunction Oddi's sphincter, choledocholithiasis, ampullary [papillary] stenosis.

Среди многообразия заболеваний органов пищеварения желчнокаменная болезнь (ЖКБ) встречается наиболее часто. В настоящее время в Российской Федерации в структуре общей заболеваемости частота ЖКБ в зависимости от региона составляет от 5 до 20% (2,7).

Существующие в настоящее время взгляды на хирургическую тактику при лечении острого и хронического холецистита во многом едины и касаются, главным образом, показаний к операции, выбору ее вида и сроков выполнения. Самой распро-

страненной и по существу единственной операцией, оказывающей реальную помощь при данной патологии, считается холецистэктомия. В последние годы отмечено явное увеличение заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) преимущественно лиц молодого возраста. Наряду с этим у 20% больных ЖКБ в процессе диагностики и выполнения оперативных вмешательств выявляются камни во внепеченочных желчных протоках, а у 10% пациентов имеются органические рубцово-воспалительные изменения большого дуоденального сосочка (БДС) и терминального отдела холедоха (ТОХ). По данным медицинской статистики, в России ежегодно выполняется от 110 до 150 тысяч холецистэктомий, что по своему количеству среди всех операций на органах брюшной полости уступает лишь аппендэктомиям и грыжесечениям [3, 5]. Повсеместное распространение холецистэктомии, а в последние годы и ее выполнение в видеозендоскопическом варианте, как впрочем и с помощью мини-доступа создает ложное представление об относительной простоте и легкости подобных операций [1]. В то же время нигде так часто, как в хирургии печени и внепеченочных желчных протоков ошибки в техническом исполнении оперативных вмешательств приводят в последующем к тяжелым последствиям. Широкое внедрение в практику современных диагностических методов убедительно показывает, что количество больных с патологией желчевыводящей системы прогрессивно увеличивается как за счет выявляемой ЖКБ и сопутствующих воспалительных процессов, так и за счет учащения возникающих при этом дискинезий желчевыводящих путей.

Одновременно с ростом заболеваемости ЖКБ, несмотря на несомненные успехи ее хирургического лечения, увеличивается и число больных с так называемым постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), а также число выполняемых по этому поводу повторных и реконструктивных операций. В клинической практике термин ПХЭС является собирательным понятием, объединяющим самые различные патологические синдромы, прямо или косвенно возникающие после холецистэктомии, а подчас и не имеющие причинной связи с отсутствием у пациента желчного пузыря.

Общеизвестно, что у желчного пузыря имеются свои, достаточно хорошо изученные функции и если они даже в той или иной степени заменимы, то лишь ценой серьезных адаптационно-компенсаторных приспособлений, которые никак нельзя признать безразличными для организма пациента. Логично предположить, что после удаления желчного пузыря его резервуарная функция перераспределяется на всю систему вне- и внутрипеченочных желчных протоков, тем самым предъявляя требование несвойственной им емкости с неизбежными периодами застоя желчи и перерастяжения протоковой системы печени. Клинический опыт показывает, что послеоперационные компенсаторные способности желчевыводящей системы позволяют ей справляться со своими функциями в новых условиях. Через 6–12 месяцев после удаления желчного пузыря обычно наступает необходимая адаптация и в большинстве случаев организм не испытывает никаких дискомфортных проявлений ни со стороны системы желчеотделения, ни со стороны системы пищеварения в целом. Однако в 15–35% случаев отдаленные функциональные результаты оперативных вмешательств не столь благоприятны. Тщательное клиническое обследование с применением современных инструментальных диагностических методов позволяет расшифровать причины большинства неудовлетворительных результатов перенесенных операций. Однако в этой проблеме имеется еще немало неясных и спорных вопросов, решение которых возможно лишь на основе дальнейшего накопления коллективного опыта и обмена мнениями.

Анализируя причины постхолецистэктомического синдрома, в первую очередь следует различать ту категорию пациентов, у которых болезненные явления, сохранившиеся или вновь возникшие после операции, зависят от различных интраоперационных погрешностей. Это касается как диагностических ошибок и неправильного выбора объема операции, так и продолжения самого патологического процесса, не устраненного оперативным вмешательством. Особое место в этом ряду занимают технические ошибки, допущенные при выполнении холецистэктомии, такие как: травма печени и внепеченочных желчных ходов, оставление чрезмерной части пу-

зырного протока, сужение холедоха в зоне перевязки пузырного протока. Не менее значимы и условно ятрогенные причины послеоперационных осложнений, обусловленные несостоятельностью культи пузырного протока, наложением порочных обходных билиодигестивных анастомозов и неадекватной санацией гнойных процессов в зоне удаленного желчного пузыря.

Особо следует выделять ту категорию пациентов, у которых основное заболевание было устранено без прямых интра- и послеоперационных осложнений, но сохраняющийся после операции болевой синдром всецело зависел от физиологических реакций, вызванных отсутствием желчного пузыря и нарушением сложных нейрогуморальных связей пищеварительной системы в целом. Только эта категория наблюдаемых лиц может быть отнесена к группе истинного ПХЭС, т. е. симптомокомплекса, зависящего как от отсутствия желчного пузыря, так и от недостаточности компенсаторных механизмов желчевыводящей системы.

Наиболее достоверно судить о причинах этой патологии можно лишь на основании повторных интервентных вмешательств, включая операции, которые позволяют определить источник болезненных проявлений. По данным литературы, повторные вмешательства при ЖКБ составляют от 3,5 до 10%, что соответствует показателям неудовлетворительных отдаленных результатов, регистрируемых у пациентов после холецистэктомии.

Ретроспективный анализ 10-летнего опыта клиники общей хирургии лечебного факультета РГМУ, основанный на наблюдении за более чем 3000 больных с патологией желчевыводящей системы, позволил выделить из этого числа 198 пациентов, которые были повторно госпитализированы с диагнозом «постхолецистэктомический синдром» и наличием в анамнезе ранее перенесенной холецистэктомии.

Основными задачами при повторном поступлении больного в стационар являлись максимально точное выяснение локализации и характера морфологических изменений, лежащих в основе заболевания, оценка степени функциональных изменений в системе органов пищеварения, а также решение вопросов о необходимости

интервентной коррекции выявленных нарушений в системе желчевыводящих путей.

Основой для всесторонней оценки системы пищеварения в целом служило комплексное клиничко-функциональное обследование больных, предъявляющих жалобы на сохранившиеся и возникшие после холецистэктомии болевые приступы с их локализацией в эпигастральной области или правом подреберье, а также их сочетание наряду с иными диспепсическими нарушениями.

В комплекс обследования включалось обязательное выполнение пациентам следующих методов: рентгенологического и эндоскопического исследований пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с функциональной оценкой пищеводно-желудочно- и желудочно-дуоденального переходов; ультразвукового исследования (УЗИ) печени, внепеченочных желчных протоков и поджелудочной железы; радиоизотопного исследования моторно-эвакуаторной функции желудка и секреторно-эксcretорной функции печени; поэтажной рН-метрии и манометрии от уровня связки Трейтца до средней трети пищевода. В последние годы мы широко включаем в программу исследования данной группы пациентов компьютерную томографию. Однако следует заметить, что компьютерная томография, как и УЗИ, диагностируя имеющуюся гипертензию внутри- и внепеченочных желчных протоков и наличие в них препятствий в виде опухолей или конкрементов, не позволяет достоверно судить о наличии доброкачественных сужений БДС, а тем более проводить дифференциальную диагностику между органическим стенозом и дисфункциональными нарушениями сфинктера Одди. Нами с целью повышения эффективности диагностики функциональных возможностей печени и транзита желчи была использована динамическая гепатобилисцинтиграфия, позволяющая оценить не только поглотительную-выделительную функцию полигональных клеток печени, но и концентрационно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, а также проследить пассаж радиофармпрепарата по желчным протокам. Низкие лучевые нагрузки и быстрое выведение изотопов из организма позволяют считать данный метод доступным и безопасным [8].

Особое значение придавали выполнению эндоскопической ретроградной панкреато-

холангиографии (ЭРПХГ), как наиболее информативному методу, позволяющему получить необходимый объем информации о состоянии внепеченочных желчных путей и протоковой системы поджелудочной железы. Показаниями к выполнению ЭРПХГ являлись наличие лабораторных признаков холестаза и анемнестические данные о ранее существовавшей желтухе, а также ультразвуковые признаки дилатации холедоха более 6 мм и замедление поступления радиофармпрепарата в кишечник, превышающее 20 минут. При выявлении в процессе исследования холедохолитиаза выполнялась эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с последующей литоэкстракцией, а при стенозе БДС — ЭПСТ дополняли инструментальной ревизией желчных протоков. В случае невозможности выполнения ЭРПХГ осуществляется чрескожно чреспеченочная холангиография. В результате проведенного обследования у 32 больных были диагностированы различные нарушения функции физиологической кардии (недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), обуславливающие наличие у них болевого синдрома. У 25 пациентов были обнаружены резидуальные, или «забытые» (16 пациентов) и рецидивные, или «вновь образованные» (9 пациентов) конкременты во внепеченочных желчных протоках. Термин «вновь образованные» распространялся лишь на тех больных, у которых при холецистэктомии выполнялась и документировалась (интраоперационная холангиография) ревизия желчевыводящей протоковой системы, исключавшая наличие в ней конкрементов во время первого вмешательства.

Кроме вышеуказанного, в группе обследованных больных были выявлены следующие причины, вызывавшие болевые приступы: хронический панкреатит — у 35 человек, различные формы дискинезии желчных путей — у 20, холангит — у 12, различной степени сужения внепеченочных желчных путей — у 19, наличие избыточной культи пузырного протока — у 3, перихоледохеальный лимфаденит — у 2, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — у 10, дуоденостаз — у 5, опухоли желудочно-кишечного тракта — у 3, спаечная болезнь — у 10, цирроз печени — у 1, спастический колит — у 7, гастродуоденит — у 14.

Обращает на себя внимание полиморфизм причин, которые имитируют ПХЭС. Между тем непосредственно к ранее выполненной холецистэктомии болевой синдром имел отношение лишь у 91 пациента, из которых нами повторно были оперированы 65. Показанием для повторного оперативного вмешательства у них являлся упорный, не поддающийся консервативному лечению болевой синдром, сопровождавшийся различными по степени нарушениями адекватного желчеоттока. В 51 наблюдении имели место признаки механической желтухи, обусловленные как наличием конкрементов в общем желчном протоке, так и стенотическими рубцово-воспалительными процессами в его терминальном отделе и в БДС.

Не вызывает сомнения тот факт, что применяемые с целью коррекции патологических изменений внепеченочных желчных протоков после холецистэктомии эндоскопические транспапиллярные вмешательства являются наиболее оптимальными в достижении положительного результата. Это подтверждают и результаты исследований зарубежных и отечественных авторов, основанные на большом количестве клинических наблюдений [7, 10].

На сегодняшний день арсенал применяемых эндобилиарных вмешательств очень велик. Основным из них является ЭПСТ в различных вариантах ее исполнения (типичная, атипичная, комбинированная). В последние годы для сохранения сфинктерного аппарата БДС используется баллонная дилатация устья БДС с последующей литоэкстракцией, что снижает риск развития так называемого «постпапиллотомического синдрома».

Наличие в холедохе конкрементов размером более 15 мм в большинстве случаев служило отказом от выполнения эндоскопической коррекции данной патологии. Однако благодаря внедрению в клиническую практику различных видов внутрипротоковой литотрипсии появилась возможность успешно удалять конкременты размером 25–30 мм. При этом наибольшее распространение получила методика механической литотрипсии с использованием специального литотриптера, которая с успехом применяется и в нашей клинике.

Особые трудности при выполнении эндоскопических вмешательств возникали

при сочетании холедохолитиаза, стеноза БДС или ТОХ с гнойным холангитом. Для эффективного лечения этой патологии необходима длительная декомпрессия желчных протоков и их активная санация. Это достигается использованием методики назобилиарного дренирования. К установке назобилиарного дренажа прибегали также при этапной литоэкстракции с целью профилактики вклинивания оставленных в холедохе конкрементов.

В настоящее время методика эндопротезирования холедоха при его доброкачественных сужениях используется значительно реже, чем при бластоматозной обструкции. Как правило, мы прибегали к ней при наличии рубцовых послеоперационных стриктур внепеченочных желчных протоков в зоне холедохотомии, культы пузырного протока или в месте ятрогенного повреждения холедоха. Данная методика выполнялась после предварительного бужирования или баллонной дилатации зоны сужения, как правило, эндопротезирование носило временный характер и использовалось на этапе подготовки больного к реконструктивной операции.

В 26 случаях выполненная ЭРПХГ послужила основанием для выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), при которой у 9 пациентов были извлечены камни из общего желчного протока. Повторные реконструктивные операции на желчных путях были произведены у 25 больных. В 7 случаях выполнили трансдуоденальную папиллосфинктеротомию, а в 13 — папиллосфинктеропластику. У 5 больных при наличии протяженной стриктуры в дистальном отделе холедоха (более 2,5 см) произвели наложение холедоходуоденоанастомоза. Кроме того, у 2 пациентов была резецирована оставленная при первичной холецистэктомии избыточная культя пузырного протока, у 1 больного произведена лимфоденэктомия в зоне холедоха и ворот печени, у 2 больных устранена спаечная деформация общего желчного протока, в 4 наблюдениях произведена продольная панкреатоеюностомия, у 3 больных выполнили наложение холедохоеюноанастомоза, а у 2 пациентов повторное оперативное вмешательство состояло из наружного дренирования общего желчного протока в связи с резко выраженным холангитом.

Отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств были прослежены в сроки от 3 до 5 лет у 22 пациентов. У 19 из них они были оценены как «хорошие» и «отличные». Преимущественно эти результаты прослеживались только у тех пациентов, у которых в отдаленном периоде не было выявлено каких либо нарушений в системе желчеоттока.

Ретроспективный анализ результатов в более отдаленные сроки после повторных операций (5–10 лет) позволил нам сделать заключение о том, что при наличии у больных рубцовых стриктур желчных путей, хронического псевдотуморозного панкреатита и тубулярного стеноза ТОХ наилучшие результаты были отмечены при наложении им обходных билиодигестивных анастомозов.

Особое внимание в развитии болевого синдрома после перенесенной холецистэктомии заслуживают дискинезии желчных путей, нередко являющиеся одним из клинических проявлений общего невроза.

При более или менее длительном существовании дискинезии в результате обусловленного ею застоя и особенно инфицирования желчи в желчных путях могут развиваться воспалительные явления. Присоединяющиеся в таких случаях органические изменения в желчных путях могут еще более усилить дискинетические явления. Характерной чертой дискинезий является связь болей с отрицательными эмоциями, волнениями и повышенной нервно-психической нагрузкой. Проведенные специальные исследования у больных с ПХЭС, преимущественно женщин, позволили объективно выявить нарушение функционального состояния ЦНС на фоне гипо- или гипертиреоза или иных эндокринопатий.

Чаще всего нам пришлось встречаться с двумя формами дискинезии БДС: гиперкинетической и гипокINETической. Вероятнее всего дискинезия сфинктера Одди возникала в результате нарушения нейрогуморальных регуляторных механизмов расслабления и сокращения гладкой мускулатуры сфинктерного аппарата БДС. При этом в одних случаях превалировали явления спазма сфинктера Одди на почве повышения тонуса симпатической нервной системы, в других — атонии сфинктера Одди, что обычно связано с возбуждением блуждающего нерва [4].

Наиболее информативным методом для подобной диагностики является динамическая гепатобилисцинтиграфия в комплексе с УЗИ, ЭРПХГ и данными фракционного дуоденального зондирования. В клинической картине больных с дискинезиями желчных протоков преобладают общевротические или дизэнцефальные симптомы с явлениями вегетативной дистонии с жалобами на кратковременные боли в правом подреберье и наличием зон кожной гиперестезии на фоне нормальной температурной реакции и отсутствия изменений в анализах крови. Общий принцип лечения данной группы пациентов состоит в улучшении нейрогуморальных регуляторных механизмов желчевыделения, устранении дистонии вегетативной нервной системы и патологических рефлексов мускулатуры желчных протоков и сфинктеров, а также невротических и дизэнцефальных расстройств.

На первое место в лечебной схеме данных пациентов выходит назначение желчегонных и желчсекреторных препаратов в сочетании с комплексом физиотерапевтических процедур. Им также рекомендуется назначение по показаниям препаратов, влияющих на тонус гладкой мускулатуры, из группы миотропных спазмолитиков (одестон), седативных, либо тонизирующих средств. Нередко хороший эффект дают назначения этим больным умеренных доз транквилизаторов и ганглиоблокаторов [6].

В заключение, резюмируя наш опыт, следует отметить, что основной причиной возобновления болей после холецистэктомии являются не устраненные во время первой операции стриктурные поражения БДС или стриктуры ТОХ, а также не учитываемые и не устраненные сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, требующие хирургической коррекции. Первое связано с неправильной оценкой данных интраоперационных холангиограмм и, как следствие

этого, отсутствие необходимого вмешательства на БДС или ТОХ. Второе — с необоснованным отказом от расширения объема необходимого вмешательства и не выполнением сочетанной корригирующей операции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балалыкин, А. С. Неудачи, ошибки и осложнения лапароскопической холецистэктомии: В сб.: Лапароскопическая хирургия: Матер. Междунар. конгресса / А. С. Балалыкин [и др.]. — М.: РНЦХ, 1993. — С. 47–52.
2. Дедерер, Ю. М. Желчнокаменная болезнь / Ю. М. Дедерер, В. И. Прохоров, И. П. Крылова. — М., 1982. — С. 174.
3. Лазебник, Л. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) / Л. Б. Лазебник, М. И. Копанева, Т. Б. Ежова // Терапевтический архив — 2004. — Т. 2. — С. 83–87.
4. Минушкин, О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы / О. Н. Минушкин. — М., 2004. — С. 22.
5. Петровский, Б. В. Ошибки, опасности и трудности в хирургии желчных путей: Матер. Междунар. конф. / Б. В. Петровский, О. П. Милонов. — М., 1982. — С. 4–7.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Литера, 2003. — С. 375–380.
7. Ревакин, В. И. Осложнения и летальность после эндоскопической папиллосфинктеротомии: опыт 1300 операций / В. И. Ревакин [и др.] // Российский симпозиум «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия». — М., 1998. — С. 67–69.
8. Родионов, В. В. Калькулезный холецистит / В. В. Родионов, М. И. Филимонов, В. М. Могучев. — М.: Медицина, 1991. — С. 320.
9. Фомин, Д. К. Гепатобилисцинтиграфия в диагностике и определении тактики лечения желчнокаменной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
10. Lambert, M. Endoscopic sphincterotomy: the whole truth / M. Lambert // Br. J. Surg. — 1991. — Vol. 78. — P. 473–476.

Поступила 3.01.2006

УДК:616.36.-002.951.21-002.9

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОТИВОПАЗИТАРНАЯ ОБРАБОТКА ПОЛОСТИ ЭХИНОКОККОВЫХ КИСТ ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ

Габиша Саиф Али

Гомельский государственный медицинский университет
Госпиталь «Аль Наср», г. Ибб, Республика Йемен

Проанализированы результаты сочетанного (операция + химиотерапия) лечения 18 больных эхинококкозом печени, оперированных в период с 2002 по 2005 годы в хирургическом отделении госпиталя «Аль Наср» (г. Ибб, республика Йемен).

Ключевые слова: альбендазол, эхинококкоз.

ANTIPARASITIC INTERNAL OPERATION FOR THE CLEANING OF THE ECHINOCOCCOSIS CAVITY IN HEPATIC ECHINOCOCCOSIS

Ghabisha Saif Ali

Gomel State Medical University
«Al-Nasr» Hospital, Ibb City, Yemen

We, at Surgery Department, «Al-Nasr» Hospital, Ibb City, Yemen, studied the findings of using (the operation + chemical therapy) to treat 18 patients were suffering from (Echinococcosis). Operations were performed for them from 1999–2005.

Key words: albendazol, echinococcosis.

Введение

Эхинококкоз печени является тяжелым паразитарным заболеванием, которое до настоящего времени остается серьезной медицинской и народнохозяйственной проблемой во многих регионах мира, включая Р. Йемен. В последние десятилетия наблюдается тенденция к распространению этого заболевания не только среди сельского, но и городского населения, причем в большинстве случаев среди лиц молодого и зрелого возрастов. Ведущую роль в этиологии рецидивов эхинококковой болезни играют зародышевые элементы эхинококка, обсеменяющие органы и ткани больного в результате повреждения стенки эхинококковой кисты, а также неполного обезвоживания содержимого остаточной полости фиброзной капсулы паразита во время операции с целью профилактики рецидива заболевания для интраоперационного обезвреживания зародышевых элементов (протосколексов и ацефалоцитов) эхинококка.

Жизненный цикл и развитие эхинококка

Возбудителем эхинококка является личиночная стадия ленточного гельминта из семейства цепней. Жизненный цикл *Echinococcus granulosus* (синоним эхинококк гидатидный, или однокамерный) также, как и родственного вида возбудителя, совершается со сменой двух хозяев. Имагинальная (половозрелая) стадия возбудителя паразитирует в тонкой кишке плотоядных животных (собаки, волки, шакалы и др.), которые являются окончательными (дефинитивными) хозяевами паразита. Она представляет собой мелкую цестоду белого цвета длиной 3,4–6,18 мм, шириной — 0,47–0,98 мм. *E. granulosus* состоит из головки, шейки и 3–4 члеников, из которых первые два бесполое, а третий содержит гермафродитную систему органов (яичник, желточник, семенники и др.). Последний членик является половозрелым, имеет матку, в которой находится от 400 до 800 яиц овальной формы, содержащих шестикрючный зародыш — онкосферу.

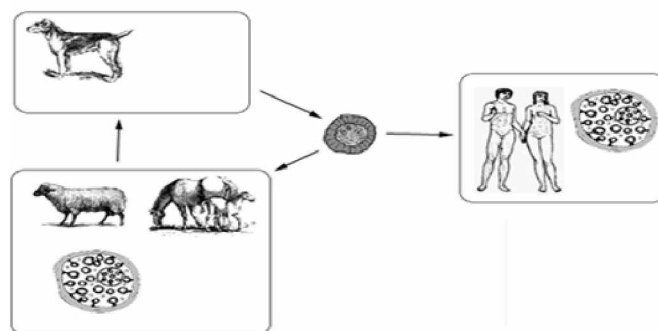


Рис. 1. Схема жизненного цикла развития паразита

Личиночная (пузырчатая) стадия паразита — ларвоциста (эхинококковая киста) — вегетирует в тканях домашних животных (крупный и мелкий рогатый скот, верблю-

ды, лошади, свиньи и др.) или диких травоядных животных (лось, олени и др.), а также человека, которые являются промежуточными хозяевами. Эхинококковая киста

состоит из внутренней зародышевой (герминативной) оболочки и наружной, кутикулярной, содержит бесцветную жидкость, в которой плавают зрелые зародыши — сколексы. При попадании в кишечник плотоядных животных (окончательных хозяев) сколексы образуют половозрелую стадию паразита, а при попадании в ткани человека и травоядных животных (промежуточных хозяев) в результате разрыва кисты образуют новые ларвоцисты. Эхинококковая киста может быть диаметром от нескольких миллиметров до 35–40 см и содержать в просвете множество мелких дочерних пузырей, в которых, в свою очередь, могут находиться внучатые паразитарные кисты. В благоприятных условиях развития, что чаще наблюдается при локализации эхинококковых кист в ткани легких, дочерние пузыри и зародышевые сколексы отсутствуют, и подобные кисты называют ацефалоцистами.

Вокруг эхинококковой кисты в результате реакции тканей хозяина формируется фиброзная капсула, которая препятствует увеличению в размерах ларвоцисты. Нередко в толще фиброзной капсулы откладываются соли кальция, в ряде случаев происходит обызвествление всей капсулы. Яйца эхинококка имеют значительную устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, сохраняя полную жизнеспособность во влажном и сухом климате при температуре воздуха от -2° до 20° от 3 до 6 мес. Обычные дезинфекционные средства не эффективны, и только кипячение в течение 20 с вызывает гибель онкосфер [1].

Сочетанное применение хирургических и химиотерапевтических способов лечения эхинококкоза печени является наиболее перспективным направлением в паразитарной гепатологии. Большинство хирургов широко используют 2% раствор формалина, хотя его побочные действия не редки и получили достаточно широкое освещение в специальной литературе. Так, давно известно, что обработка полости кисты формалином оказывает токсическое аллергическое действие. Исследования последних лет показали, что зародышевые элементы эхинококка даже после двух часовой обработки в 3–5% растворе формалина сохраняют свою жизнеспособность. Большое количество рецидивов заболева-

ния и неудовлетворенность результатами интраоперационного использования гермицидных препаратов заставили искать новые способы обработки кисты (настойка йода, этиловый спирт, раствор сулемы, перекись водорода риванол, трипафлавин). Однако их широкое применение ограничивается низкой противопаразитарной активностью или высокой токсичностью. По нашему мнению, особое место при обезвреживании зародышевых элементов занимает новый противопаразитарный препарат альбендазол, жидкая лекарственная форма которого разработана нами.

Механизм действия. *Альбендазол*, препарат группы карбаматбензимидазолов, нарушает функцию микротубулярного аппарата клетки, вызывая повреждение тубулинового белка, вследствие чего угнетается транспорт глюкозы и фумаратредуктазы, что лежит в основе подавления клеточного деления на стадии метафазы и приводит к угнетению яйцекладки и гибели личинок гельминтов.

Альбендазол характеризуется низкой абсолютной абсорбцией. При всасывании он трансформируется в альбендазол сульфодоксид, который присутствует в плазме и тканях в высоких концентрациях. Именно это соединение обеспечивает высокую эффективность препарата.

Переносимость **Альбендазола** изучалась на экспериментальных животных. Установлено, что препарат в дозах 25 мг/кг массы тела и выше угнетает лейкопоз, вызывая эмбриотоксическую и тератогенную активность без нарушений в постнатальном периоде. Репродуктивная способность самцов не нарушается, не обнаружено и морфологических изменений семенников. Не выявлено токсического влияния **Альбендазола** на другие органы и системы. Однако при длительном применении высоких доз препарата развивается жировая дистрофия гепатоцитов. Установлено, что препарат не обладает мутагенным эффектом. Альбендазол всасывается в течение 9,4 часа, удерживается в организме — 17,3 часа, что обеспечивает его высокую концентрацию в органах и тканях.

В эксперименте была установлена эффективность **Альбендазола** в отношении большинства кишечных и тканевых нематод и тканевых цестод. Лечебные дозы препарата много ниже токсических доз, что позволило

рекомендовать его для практического применения. Многочисленные клинические испытания подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость **Альбендазола**.

Материалы и методы

Нами в течение 2002–2005 гг. изучена в госпитале «Ал-Наср» (Р. Йемен, Иббская область) эффективность применения жидкой смеси альбендазол при интраопераци-

онной обработке полости паразитарной кисты при хирургическом лечении эхинококкоза печени. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

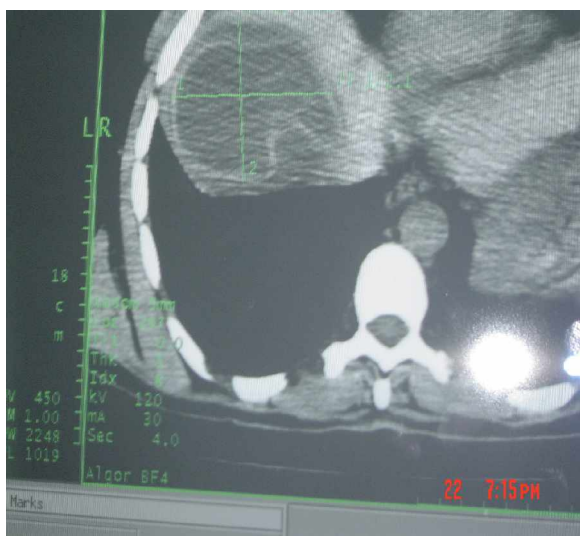
Хирургическому лечению подвергались 18 больных обоего пола с одиночными эхинококковыми кистами, которые располагались в правой доле — у 6 больных, в левой — у 4, в обеих долях — у 8.

Таблица 1

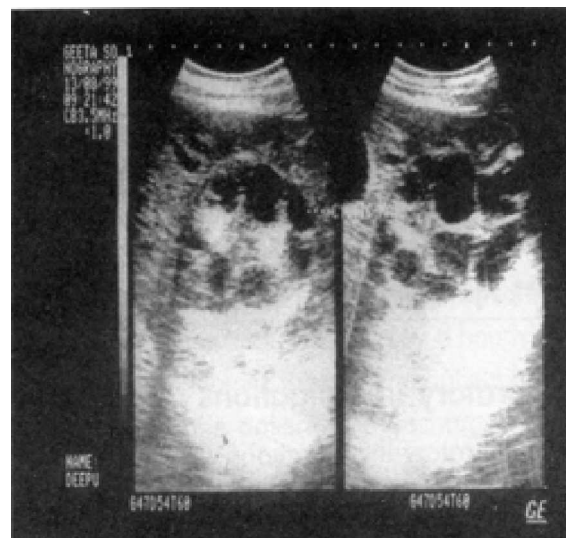
Количество больных	Пол		Возраст
	М	Ж	
18	20	8	18–45

У больных эхинококкозом печени исследовали сыворотку крови и суточную мочу до и после операции по методике Т. С. Пасхиной для определения содержания сво-

бодных аминокислот. В диагностике применяли комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ) [2].



А



Б

Рис. 2. А — Томограмма печени с эхинококковой кистой;

Б — Ультрасонограмма печени с эхинококковой кистой и сколексами в просвете

Всем пациентам выполнены следующие хирургические вмешательства:

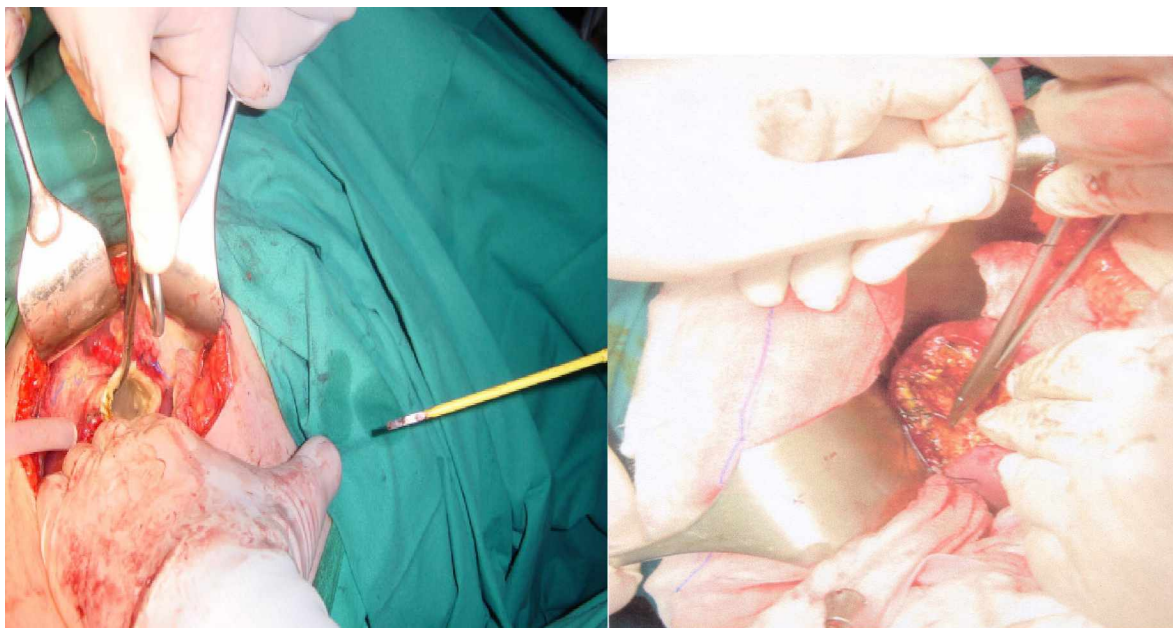
- перицистэктомия (полное удаление кисты с неповрежденной хитиновой оболочкой) — у 3 больных преимущественно с небольшими размерами (до 8 см) паразитарных кист;

- закрытая эхинококкэктомия с ушиванием остаточной полости или частичным

ее дренированием либо тампонированием сальника на ножке (полузакрытая эхинококкэктомия) — у 10 пациентов;

- открытая эхинококкэктомия с частичным иссечением фиброзной капсулы и марсупилизацией кисты — в 4 случаях;

- одному пациенту с гигантской паразитарной кистой, занимающей всю левую долю печени, произвели ее анатомическую резекцию [3].



А

Б

Рис. 3. А — выделение кисты при эхинококкэктомии;
Б — ушивание остаточной полости в печени после удаления кисты

В послеоперационном периоде всем больным независимо от типа выполненной операции проводили курс общей химиотерапии противопаразитарным препаратом альбендазолом в дозировке 15 мг/кг в течение 5 дней. Разработанную нами жидкую лекарственную форму препарата применяли во время операции и в послеоперационном периоде при открытых эхинококкэктомиях для обработки внутренней поверхности паразитарных кист и остаточных полостей перед их ушиванием [4].

Результаты и обсуждения

По данным литературы (Б.В. Петровский и соавт., 1985), летальность при хирургическом лечении эхинококкоза печени достигает 6%, а рецидив заболевания возникает в 3,6–8,0% случаев.

В наблюдаемой группе больных послеоперационные осложнения и летальность отсутствовали, а в сроки от 6 месяцев до 3 лет рецидивов заболевания не было, что связано с сочетанным применением хирургического и химиотерапевтического методов лечения. Таким образом, дополнение хирургического вмешательства курсом химиотерапии эффективным противопаразитарным препаратом и его местным применением в виде разработанной нами жидкой

лекарственной формы при лечении эхинококкоза печени позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболеваний.

Заключение

Дополнение хирургического вмешательства курсом общей химиотерапии альбендазолом в сочетании с интра- и послеоперационным применением разработанной нами жидкой лекарственной формы этого противопаразитарного препарата при лечении эхинококкоза печени является высокоэффективной комбинацией хирургического и химиотерапевтического методов лечения, которая обеспечивает полное излечение больных и позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дейнека, И. Я. Эхинококкоз человека / И. Я. Дейнека. — М. : Медицина, 1968. — 226 с.
2. Коваленко, Ф. П. Эхинококкозы: методы исследования, лечения, профилактики / Ф. П. Коваленко, Ш. А. Разаков. — М. : Медицина, 1990. — 127 с.
3. Петровский, Б. В. Хирургия эхинококкоза / Б. В. Петровский, О. Б. Милонов — М. : Медицина, 1985. — 38 с.
4. Akin, M. L. Liver ehinococcosiss // S. R Army med. corp. — 1998. — Vol. 144, № 3. — P. 139–143.

УДК 616.151.514-074

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ
И ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ**

Н. А. Костко, Г. М. Костин

Минский консультационно-диагностический центр

При хроническом миелолейкозе и истинной полицитемии нарушения гемостаза выявлены на тех стадиях, где непосредственно участвует тромбоцитарный компонент, а именно на заключительном этапе формирования кровяного сгустка и на уровне первичного клеточного гемостаза. Скрининговые тесты вторичного гемостаза, отражающие работу только плазменных факторов, были практически сохранены в границах нормы (кроме АЧТВ). Гипокоагуляция 1 фазы, возможно, связана с наличием патологических антикоагулянтов. Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположить, что в основе патогенеза тромбозов и геморрагий при данных заболеваниях в патологических сдвигах гемостаза тромбоцитарный компонент играет существенную роль. Дефектность тромбоцитов, в свою очередь, является следствием происхождения их из неопластического клона мегакариоцитов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, гемостаз, тромбоцит, функция

**THE SYSTEM OF HEMOSTASIS FOR POLYCYTHEMIA
AND CHRONIC MYELOLEUKOSIS**

N. A. Kostko, G. M. Kostin

Minsk Consultative Diagnostic Center

It has been discovered that for chronic myeloleukosis and polycythemia changes of a hemostasis are typical at those stage where directly participates platelet component, namely at the final stage of a blood clot formation and at a level of a platelet hemostasis. We demonstrate: on the background of normal or increased platelets level, saved based secondary hemostasis tests, the combination of hyperfibrinolysis, decrease in a clot volume, its density and a general hemostatic parameter results in functionally defective blood clot formation, which, in its turn, testifies about hemorrhagic risk.

Key words: chronic myeloleukosis, polycythemia, hemostasis, platelet, function

Одной из причин, угрожающих жизни пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, являются осложнения, наблюдаемые со стороны системы гемостаза: инфаркты органов, язвенно-некротические проявления гангрены конечностей, внутренние кровотечения, ДВС-синдром и т. д. [1, 2].

Хронический миелолейкоз и истинная полицитемия (синонимы: эритремия, болезнь Вакеза) являются наиболее распространенными миелопролиферативными заболеваниями. Заболеваемость приблизительно одинакова при обеих нозологиях и составляет 1,0–1,5 на 100 000 человек в год [1, 2, 5].

В настоящее время ощущается недостаток адекватных методов, пригодных

для отбора больных ХМПЗ по группам риска развития тромбозов и кровоточивости. Недостаточно разработаны и вопросы тактики лечения и профилактики осложнений в системе гемостаза при данных патологиях. Существующие литературные данные зачастую противоречивы, так как основываются на результатах ограниченного количества методов без учета их информативности [5]. В связи с этим необходимо разработать алгоритм доступных методов для лабораторного мониторинга гемостаза при ХМПЗ для своевременного предупреждения возможных осложнений, а также быстрой и грамотной коррекции уже возникших нарушений.

Материалы и методы исследований

На базе клинико-диагностической лаборатории Минского консультационно-диагностического центра (МКДЦ) проведено исследование системы гемостаза у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) — $n = 50$ и истинной полицитемией (ИП) — $n = 53$. Все обследованные пациенты находятся на диспансерном учете в МКДЦ. Контрольную группу ($n = 30$) составили здоровые доноры обоего пола, сопоставимые по возрасту.

Взятую путем пункции периферической вены венозную кровь стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9.

Экспериментальная часть включала исследование плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

На первом этапе каждому пациенту проводили оценку плазменного гемостаза с помощью основных скрининговых тестов на каждую фазу свертывания крови:

1 фаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);

2 фаза: протромбиновое время (международное нормализованное отношение — МНО);

3 фаза: тромбиновое время (ТВ) и концентрация фибриногена (Фиб);

4 (посткоагуляционная) фаза: ретракция кровяного сгустка, спонтанный фибринолиз, объем (V) и плотность сгустка (S), показатель гемостатической полноценности сгустка (Т).

Хронометрические показатели регистрировали на фотооптическом четырехканальном гемокоагулометре СТ — 2410 фир-

мы «Солар» (Беларусь) с использованием реагентов производства фирмы «Ренам» (Россия). Оценку свойств кровяного сгустка выполнили с использованием метода «Одновременного определения времени свертывания крови, ретракции, спонтанного фибринолиза и гемостатических свойств кровяного сгустка» (по Е. П. Иванову) [3].

Исследование первичного тромбоцитарного гемостаза включало: подсчет количества тромбоцитов, оценку агрегационных свойств тромбоцитов.

Подсчет количества тромбоцитов (Тр) венозной крови осуществляли с помощью гематологического анализатора «System 9000» фирмы «Serono diagnostics». Агрегационную активность пластинок оценивали фотометрическим методом с использованием турбидиметрического агрегометра тромбоцитов AP-2110 фирмы «Солар» (Беларусь). Агрегатометрия выполнена со следующими индукторами: раствором натриевой соли АДФ в 4 концентрациях: 0.5; 1.5; 2.5; $5,0 \times 10^{-6}$ М/л, гидрохлоридом адреналина (АДР) в конечной концентрации $5,0 \times 10^{-6}$ М/л и раствором коллагена (КОЛ) 2,0 мг/мл.

Данные обработаны с использованием статистической программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Тромбоцитоз характерен для всех хронических миелопролиферативных заболеваний, однако случаи с нормальным уровнем тромбоцитов также нередки. Для исследования в каждой нозологии были отобраны больные с нормальным ($150,0 - 450,0 \times 10^9$ /л) и повышенным ($>450,0 \times 10^9$ /л) уровнями тромбоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Количество тромбоцитов в исследованных группах при хроническом миелолейкозе и истинной полицитемии, $X \pm S_x$

Параметр	Исследованные группы		
	контроль, $n = 30$	ХМЛ, $n = 50$	ИП, $n = 53$
Тр, 1×10^9 /л	$310 \pm 9,8$	$728,4 \pm 81,1$ (150–2771)	$538,2 \pm 26,1$ (153–1016)

Оценка плазменного гемостаза.

Для характеристики коагуляционного гемостаза в обеих когортах пациентов с хроническим миелолейкозом и истинной полицитемией были выполнены базисные тесты,

принятые в Республике Беларусь, а именно: АЧТВ, МНО, ТВ и количество фибриногена. Предварительно определение аналогичного спектра коагулологических параметров было проведено у группы доноров (рис. 1).

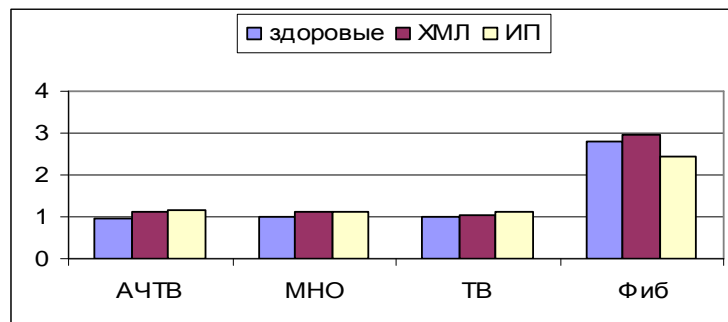


Рис. 1. Показатели исследования плазменного гемостаза у здоровых лиц, больных с хроническим миелолейкозом и истинной полицитемией

Для АЧТВ и тромбинового времени в качестве сравниваемой величины использовались относительные единицы (значение времени исследуемой плазмы пациента к значению контроля — R), что позволило избежать влияния различий в сериях реагентов.

Нами выявлено статистически значимое удлинение АЧТВ-теста как в группе с ХМЛ ($1,14 \pm 0,03$), так и с ИП ($1,18 \pm 0,03$) по сравнению с контролем ($0,97 \pm 0,01$). Гипокоагуляцию 1 фазы мы связываем с появлением в крови патологических вторичных антикоагулянтов, образующихся за счет распада большого количества неопластических клеток. Для подтверждения этой гипотезы нами была проведена корреляция между содержанием лейкоцитов в крови пациентов и значением АЧТВ-индекса. В результате выявлена положительная умеренная корреляционная связь только у больных с ИП: $r = 0,52$ с уровнем значимости $p = 0,03$, при ХМЛ: $r < 0,3$ ($p > 0,05$).

2 фаза свертывания крови, характеризующая внешний путь образования протромбиназы, была абсолютно сохранена в обеих нозологиях. Значения показателя МНО, ее главного критерия, при ХМЛ ($1,1 \pm 0,01$)

и ИП ($1,1 \pm 0,01$) находились в пределах нормы ($0,9 < \text{МНО} < 1,2$).

Тесты, относящиеся к 3 фазе — превращения фибриногена в фибрин, также не показали отклонения от нормы. Индекс ТВ составил при ХМЛ ($1,05 \pm 0,02$), ИП ($1,1 \pm 0,01$) по сравнению с донорами ($1,0 \pm 0,01$). Уровень фибриногена в плазме был равен $2,95 \pm 0,13$ (ХМЛ), $2,45 \pm 0,01$ (ИП), а в группе здоровых людей он оказался $2,79 \pm 0,08$.

Необходимо отметить, что не только скорость образования (т. е. вышеперечисленные тесты), но и качество кровяного сгустка — плотность (S), объем (V), способность к ретракции, а также возможность его лизиса фибринолизинном — во многом определяют полноценность остановки кровотечения.

Ретракция тромба имеет большое значение на этапе формирования кровяного сгустка как ткани, временно замещающей дефект и обеспечивающей гемостаз. Так, этот показатель был сохранен у больных с ХМЛ ($64,3 \pm 2,56$) при контроле ($66,9 \pm 0,83$). При ИП наблюдается статистически значимое $p < 0,05$ снижение ретрактивной функции сгустка ($62,58 \pm 1,82$) (рис. 2).

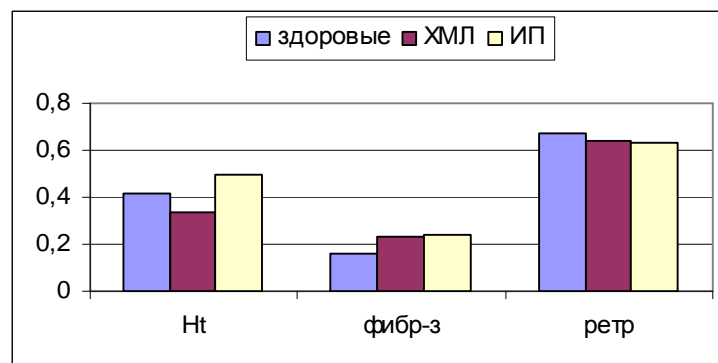


Рис. 2. Показатели исследования гематокрита, ретракции и фибринолиза у здоровых лиц, больных с хроническим миелолейкозом и истинной полицитемией

Тромбоциты (6 тромбоцитарный фактор — тромбостенин) принимают активное участие в ретракции тромба. Исходя из того, что при ХМПЗ встречаются как тромбоцитозы, так и случаи с нормальным

уровнем пластинок, мы провели корреляцию между содержанием тромбоцитов и показателем ретракции. Однако связь ни в одной из рассматриваемых нозологиях не была выявлена (табл. 2).

Таблица 2
Показатели коэффициентов корреляции между количеством тромбоцитов / ретракцией и количеством тромбоцитов / фибринолизом при хроническом миелолейкозе и истинной полицитемии

Коэффициенты корреляции	Исследуемые группы	
	ХМЛ	ИП
r Тр/ретракция	0,003	0,072
r Тр/фибринолиз	0,206	0,028

У большинства обследованных больных, независимо от их нозологической принадлежности, обнаружен общий характер дисфункции фибринолитической системы, а именно ее активация (рис. 2). При этом между значениями спонтанного фибринолиза при ХМЛ ($23,23 \pm 2,17$) и ИП ($24,41 \pm 2,14$) нет статистических различий ($p > 0,05$). Показатели фибринолиза доноров составили $12,7 \pm 0,39$. Ключевую роль в активации фибринолиза играют тромбоциты (8 тромбоцитарный фактор — P_8). Следовательно, гиперфибринолиз может являться результатом высвобождения больших количеств P_8 при активации пластинок. Это, в свою очередь, может привести к геморрагиче-

ским диатезам. Нами был изучен корреляционный анализ между количеством пластинок и показателем спонтанного фибринолиза. Связи установлено не было, что позволяет сделать вывод: содержание тромбоцитов не является определяющим для оценки степени нарушения фибринолитической активности плазмы в рассматриваемых нозологиях хронических лейкозов.

Степень надежности образовавшегося сгустка также оценивают с помощью показателей гемостатических свойств сгустка (V, S и T) (рис. 3). Эти параметры указывают на гемостатический дефект даже тогда, когда другие тесты коагулограммы изменены мало или неопределенно [3, 4].

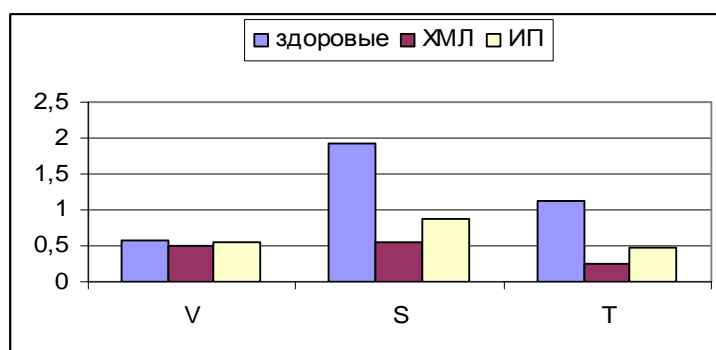


Рис. 3. Показатели исследования структурных свойств сгустка у здоровых лиц, больных с хроническим миелолейкозом и истинной полицитемией

Среди всех обследованных показатель гематокрита составил: при ХМЛ — $34,42 \pm 1,09$, ИП — $49,98 \pm 0,81$, контроль — $42 \pm 0,64$. В обеих исследуемых группах отмечается значимое снижение плотности сгу-

стка (S) — показателя соотношения в тромбе форменных элементов и сыворотки (ХМЛ — $0,54 \pm 0,03$, ИП — $0,88 \pm 0,03$, при норме — $1,93 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Имеющееся уменьшение плотности сгустка, а следовательно,

преобладание в последнем количества жидкой фазы (сыворотки) над количеством плотной фазы (форменных элементов) приводит к образованию рыхлого тромба.

На фоне сохраненной ретрактильности у большинства обследованных пациентов образуются сгустки, меньшие по объему, чем у здоровых людей (ХМЛ — $0,49 \pm 0,01$, ИП — $0,55 \pm 0,01$, контроль — $0,57 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

И как следствие снижения плотности и объема образовавшегося тромба, показатель общей гемостатической полноценности (Т) среди всей обследованной когорты резко угнетен (ХМЛ — $0,26 \pm 0,01$, ИП — $0,48 \pm 0,02$, контроль составил $1,12 \pm 0,02$).

Оценка полученных данных позволила сделать вывод: несмотря на нормальный или повышенный уровень тромбоцитов и относительно нормальные показатели скрининговых тестов вторичного гемостаза, сочетание гиперфибринолиза, снижения объема сгустка, его плотности и общего гемостатического показателя приводит к формированию функционально неполноценного сгустка (тромба), свидетельствует о геморрагическом риске.

Оценка тромбоцитарного гемостаза

Исследования агрегации тромбоцитов с основными скрининговыми индуктора-

ми (адреналином, АДФ и коллагеном) были выполнены у обследуемых как с тромбоцитозом, так и с нормальным уровнем тромбоцитов. При выполнении агрегатометрии количество тромбоцитов было приведено к стандартному значению — 200–250 тыс/мкл (при тромбоцитозе для предотвращения спонтанной агрегации выполнено разведение).

При рассмотренных формах хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМЛ и ИП) выявлены разнонаправленные изменения функции тромбоцитов: как снижение, вплоть до полного угнетения, так и (реже) усиление агрегационной активности пластинок при стимуляции адреналином и разными концентрациями АДФ. Мы полагаем, что невысокий процент выявляемости гиперагрегации тромбоцитов может быть следствием, как минимум, двух причин:

1) диссеминированной внутрисосудистой агрегации (ДВА-синдром); в результате *in vitro* исследуются уже неполноценные, «пустые» тромбоциты;

2) особенностью исследуемой выборки с более выраженным геморрагическим риском.

Таблица 3

Показатели агрегационной активности тромбоцитов в исследованных группах при хроническом миелолейкозе и истинной полицитемии, $\bar{X} \pm S_x$

Индуктор	Исследуемые группы		
	контроль, n = 30	ХМЛ, n = 50	ИП, n = 53
АДР $5,0 \times 10^{-6}$	$81,2 \pm 1,9$	$27,67 \pm 5,07$	$27,46 \pm 7,06$
АДФ $1,5 \times 10^{-6}$	$65,3 \pm 1,4$	$18,98 \pm 3,29$	$16,23 \pm 5,37$
АДФ $2,5 \times 10^{-6}$	$75,8 \pm 1,7$	$32,66 \pm 3,85$	$27,38 \pm 5,68$
АФД $5,0 \times 10^{-6}$	$80,5 \pm 1,5$	$29,7 \pm 8,21$	$35,34 \pm 5,81$
КОЛ 2,0 мг/мл	$68,8 \pm 1,3$	$59,86 \pm 7,12$	$55,65 \pm 5,92$

В целом среди всех обследованных адреналин-агрегация была нарушена в $89 \pm 2,5\%$ случаев в виде угнетения ответа. При этом чаще встречались следующие дефекты агрегационного ответа (рис. 4):

I тип: полное угнетение ответа ($54 \pm 4\%$) при воздействии адреналином может быть следствием: дефицита адреналиновых рецепторов; дефекта поверхностной клеточной мембраны, в результате которого нарушается взаимодействие агониста с кле-

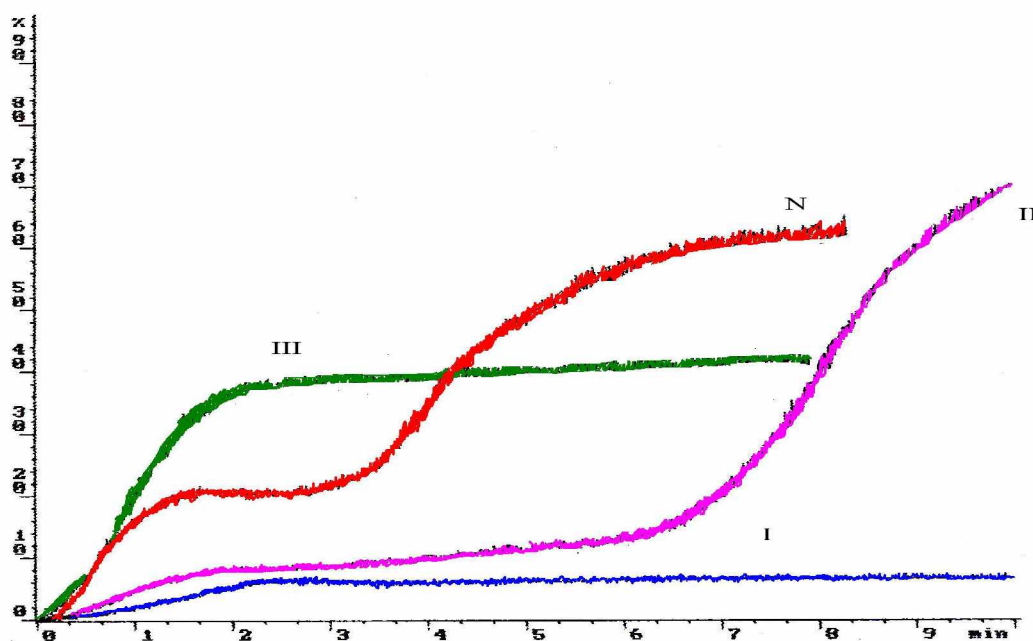
точным рецептором; снижения количества и/или качественного несовершенства плотных гранул, обеспечивающих реакцию высвобождения первого порядка.

II тип: первичная гипоагрегация с замедлением реакции высвобождения ($8 \pm 2\%$). Этот особый тип агрегации, по нашим наблюдениям, характерен именно для пациентов с ХМПЗ. Судя по литературе, действие адреналина на клетку не зависит от образования тромбосана A_2 и от реакции

высвобождения, а непосредственно связан с модуляцией тромбоцитарных мембран при взаимодействии с α -рецепторами. Через цепь сложных превращений это приводит к изменению проницаемости мембраны к Ca^{2+} (основному, наряду с фактором Виллебранда, плазменному кофактору адгезивно — агрегационной функции тромбоцитов). Таким образом, дефект клеточной мембраны вызывает угнетение первичного ответа и задержку трансдукции

сигнала к секреторным гранулам, то есть задержку реакции высвобождения.

III тип: ответ неполный, одноволновый, с угнетенной реакцией высвобождения ($22 \pm 3,3\%$). Угнетение реакции высвобождения второго порядка может быть следствием: повреждения тромбоцитов в периферическом сосудистом русле при их обратимой агрегации; первичного внутреннего пластиночного дефекта (дефицитом α -гранул).



N — нормальная контрольная кривая; I, II, III — типы агрегационных кривых

Рис. 4. Основные типы агрегационных кривых при хронических миелопролиферативных заболеваниях в ответ на адреналин $5,0 \times 10^{-6}$ М/л

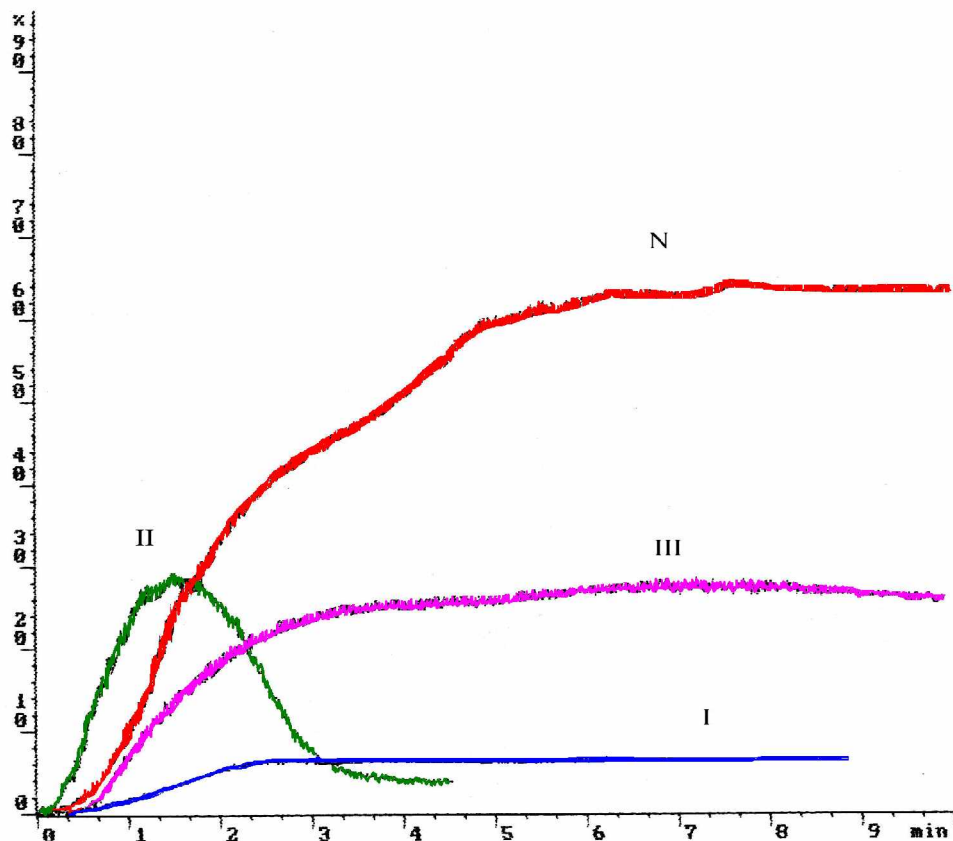
Учитывая тот факт, что степень агрегации тромбоцитов и выход продуктов реакции высвобождения зависят от концентрации ADP, этот агонист использовался нами в различных концентрациях: от минимальной — $0,5 \times 10^{-6}$ М/л; средней — 1,5; высокой — 2,5; и, наконец, максимальной — $5,0 \times 10^{-6}$ М/л. Эмпирически нами было выявлено, что средняя концентрация ADP $1,5 \times 10^{-6}$ М/л является наиболее информативной при оценке степени дисфункции тромбоцитов, т.к. обычно при этой концентрации кривая имеет две волны, с помощью которых можно оценивать и первичный, и вторичный ответы.

Результаты проведенных агрегационных исследований с ADP $1,5 \times 10^{-6}$ М/л — индуктором показывают нарушения в 92 ±

2,2% случаев всех обследованных лиц с ХМПЗ, также в виде угнетения (рис. 5).

I тип: полное угнетение агрегатограммы ($35 \pm 3,9\%$) при воздействии ADP (также, как и с адреналином) может быть следствием нарушения взаимодействия индуктора с клеточными гликопротеидами как на начальном этапе связывания с рецепторами, так и на любой другой стадии сложной цепи прохождения сигнала внутрь клетки.

II тип: ответ неполный, обратимый ($43 \pm 4\%$). Так как $1,5 \times 10^{-6}$ М/л ADP — агрегация должна носить двуволновый характер, то обратимость агрегационной кривой показывает на то, что образующиеся агрегаты рыхлые, непрочные, легко разрушаются и недостаточно фиксируются.



N — нормальная контрольная кривая, I, II, III — типы агрегационных кривых

Рис. 5. Основные типы агрегационных кривых при хронических миелопролиферативных заболеваниях в ответ на ADP $1,5 \times 10^{-6}$ М/л

Похоже, что на этом этапе останавливается дальнейшая активация тромбоцитов вследствие одного или сочетания нескольких дефектов, рассмотренных выше. В итоге — нестабильные клеточные агрегаты распадаются.

III тип: ответ неполный, угнетение второй волны ($14 \pm 2,8\%$). По механизму схож с III типом адреналин-агрегации. Возможно, еще одной причиной этого нарушения может быть дефект «каскадного механизма» активации тромбоцитов.

Коллаген-агрегация была сохранена во всех рассмотренных нозологиях. Коллаген — один из мощнейших внешних факторов активации тромбоцитов. Этот агонист отражает синтез тромбоксана A_2 и тромбоцитарную секрецию, что дает право предположить о сохранении реакции высвобождения при ХМЛ и ИП.

Таким образом, обнаруженные нами дефекты в тромбоцитарном гемостазе чаще всего проявляются в виде разной степени угнетения ответа. Необходимо отметить, что нами не было выявлено связи между степенью нарушения клеточного гемостаза и количеством участвующих в нем тромбоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая онкогематология / под ред. Волковой М.А. — М., 2001.
2. Руководство по гематологии / В 3 т. / Под ред. А. И. Воробьева. — М., 2002. — Т. 1.
3. Иванов, Е. П. Руководство по гемостазиологии / Е. П. Иванов. — Мн.: Беларусь, 1991.
4. Цвирко, Д. Г. Дисфункция фибринолиза как компонент системной реакции гемостаза при лейкозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Мн., 1990. — 26 с.
5. Degos, L. Malignant Haematology / L. Degos, D. Linch, B. Lowenberg. — London, 1999.

Поступила 3.11.2006

УДК 616.155.3616.61-008.64]-053.2-037

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕЙКОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л. Л. Миронов

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Прогностическая значимость лейкоцитарной реакции организма в исходе острой почечной недостаточности (ОПН) очевидна. Однако информационная и прогностическая роль показателей лейкоцитарной формулы (лейкограммы) при этом не изучена.

Предлагается анализ лейкограмм в различные периоды ОПН у детей, позволяющий своевременно выявить негативные тенденции в развитии заболевания и оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность у детей, лейкоцитарная формула, системный воспалительный ответ.

DYNAMICS OF LEUKOGRAM READINGS IN CHILDREN WITH ACUTE RENAL DEFICIENCY AND THEIR PROGNOSTIC MEANING

L. L. Mironov

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

Prognostic importance of leukocytic reaction for the acute renal failure (ARF) outcomes is evident. However, prognostic and information role of the leukogram during ARF is not still determined. Proposed leukogram analysis at different ARF periods in pediatric patients makes it possible to reveal negative illness tendency and to modify treatment.

Key words: acute renal failure (ARF) in pediatric patients, leukogram, SIRS.

Соотношение форменных элементов крови имеет важнейшее диагностическое значение, особенно при оценке динамики патологического процесса. Для выявления воспалительного процесса и оценки характера его развития, контроля нормального либо неблагоприятного течения воспаления в клинической практике применяется исследование параметров периферической крови. Кроме этого, данные клинического анализа крови имеют большую прогностическую значимость [1, 3, 4, 5]. У детей с ОПН наиболее изменчивыми параметрами периферической крови являются количество лейкоцитов и показатели лейкограммы. Лейкоцитоз — одна из самых ранних реакций детского организма на повреждающий фактор, он развивается еще до появления первых симптомов ОПН. Лейкоцитоз не следует рассматривать в качестве предвестника развития ОПН, однако ему придается большое значение в прогнозировании ее исхода [7].

Известно, что процесс саногенеза (физиологический ответ организма на любое

повреждающее воздействие) заключается в развитии процессов репарации и удаления поврежденных тканей, а также в концентрации иммунологической сопротивляемости организма именно в зоне повреждения. Это обеспечивается развитием различных гуморальных и клеточных реакций: активацией системы комплемента, калликреин-кининовой системы, свертывающей системы крови и др., в результате чего возникает локальная воспалительная реакция, в которой в качестве ведущего гуморального компонента выступает система комплемента, а в качестве клеточного — нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. При массивном или чрезмерно длительном воздействии повреждающих агентов развивается системная избыточная активация провоспалительной и противовоспалительной систем, что в настоящее время обозначается как синдром системного воспалительного ответа — ССВО или SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [3]. Поскольку у детей отмечается несостоятель-

ность многих механизмов саногенеза, обусловленная анатомо-физиологическими особенностями их организма, превалирующим ответом на повреждение любой этиологии в детском возрасте являются системные воспалительные реакции.

К показателям клинического анализа крови, отражающим характер течения воспалительного процесса, относятся содержание лейкоцитов в крови, лейкограмма, индекс ядерного сдвига и скорость оседания эритроцитов. В современном виде клинический анализ крови при грамотной его интерпретации фактически является простейшим методом оценки иммунного статуса человека и характера течения воспалительного процесса [2].

Учитывая имеющиеся в научной литературе указания на прогностическую значимость лейкоцитарной реакции при определении исхода ОПН, мы решили выяснить, какую информационную или прогностическую роль в этом отношении играют показатели лейкоцитарной формулы (лейкограммы). В доступной медицинской литературе, посвященной изучению ОПН, мы не обнаружили исследований на данную тему.

Материал и методы

У 272 детей с ОПН различной этиологии изучена динамика лейкоцитарной реакции и количественного состава форменных элементов лейкограммы. Исследования параметров периферической крови проводились по общепринятым методикам. Индекс ядерного сдвига (ИЯС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЯС} = \text{Ю} + \text{П}/\text{С},$$

где: Ю — юные;

П — палочкоядерные;

С — сегментоядерные нейтрофилы.

Кратность исследований определялась клинической ситуацией. Все исследования разбиты на 4 этапа, соответствующие периодам клинического течения ОПН. I этап — период анурии (1 неделя заболевания). Средняя длительность анурии составила $7,15 \pm 0,41$ сут (у выживших детей — $6,86 \pm 0,56$ сут, у умерших — $7,48 \pm 0,59$ сут, $P > 0,5$). II этап — фаза начального восстановления диуреза (суточный диурез не превышал $0,5$ мл/кг/сут). Этот этап соответствовал 2 неделе лечения. Среднее время от поступ-

ления до появления начального диуреза составило $9,38 \pm 0,65$ сут. III этап — фаза полиурии (3 неделя лечения). Сроки наступления полиурии составили в среднем $17,46 \pm 0,72$ сут. IV этап — период, охватывающий срок после 3 недель пребывания в ОИТР ОПН. При благоприятном развитии ОПН у детей регрессировали симптомы уремической интоксикации, что рассматривалось как наступление периода клинического выздоровления. У детей с неблагоприятным развитием ОПН на этом этапе наблюдалась, как правило, отрицательная динамика клинических проявлений заболевания. Сравнение показателей производилось в группах выживших и умерших детей (178 и 94 ребенка соответственно), а также с динамикой показателей при нормально развивающемся (благоприятном для организма) воспалительном процессе [2]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась программой «Statistica» (StatSoft) с определением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При нормально развивающемся воспалительном процессе наблюдаются определенные сдвиги в лейкограмме, характерные для каждой стадии воспаления: I — продромы, II — начала развития воспаления, III — развернутой картины воспаления, IV — перелома заболевания и V — реконвалесценции. Логарифмические графики этих изменений представлены на рисунке 1.

Нормальное развитие воспалительного процесса на стадии продромы характеризуется понижением содержания эозинофилов, слабым снижением процентного содержания лимфоцитов и некоторым повышением числа нейтрофилов.

На стадии развития воспаления возникает лейкоцитоз, который в основном обусловлен повышением количества нейтрофилов на фоне снижения процентного содержания лимфоцитов, нарастает ядерный сдвиг влево и продолжает понижаться уровень эозинофилов. В III стадии воспалительного процесса к уже имеющимся сдвигам присоединяется повышение процентного содержания моноцитов. Лейкоцитоз достигает максимальной выраженности, в том числе и за счет повышения уровня лимфоцитов (при этом процент нейтрофилов снижается), сдвиг ядер влево сохраняется или усиливается, возрастает

СОЭ. При переломе заболевания (кризис или лизис) происходит нормализация содержания эозинофилов, обычно за 1–1,5 суток до клинических проявлений перелома. В стадии реконвалесценции в течение 1–2 су-

ток показатели общего анализа крови нормализуются, за исключением СОЭ, которая может сохраняться повышенной в течение месяца после окончания воспалительного процесса [2].

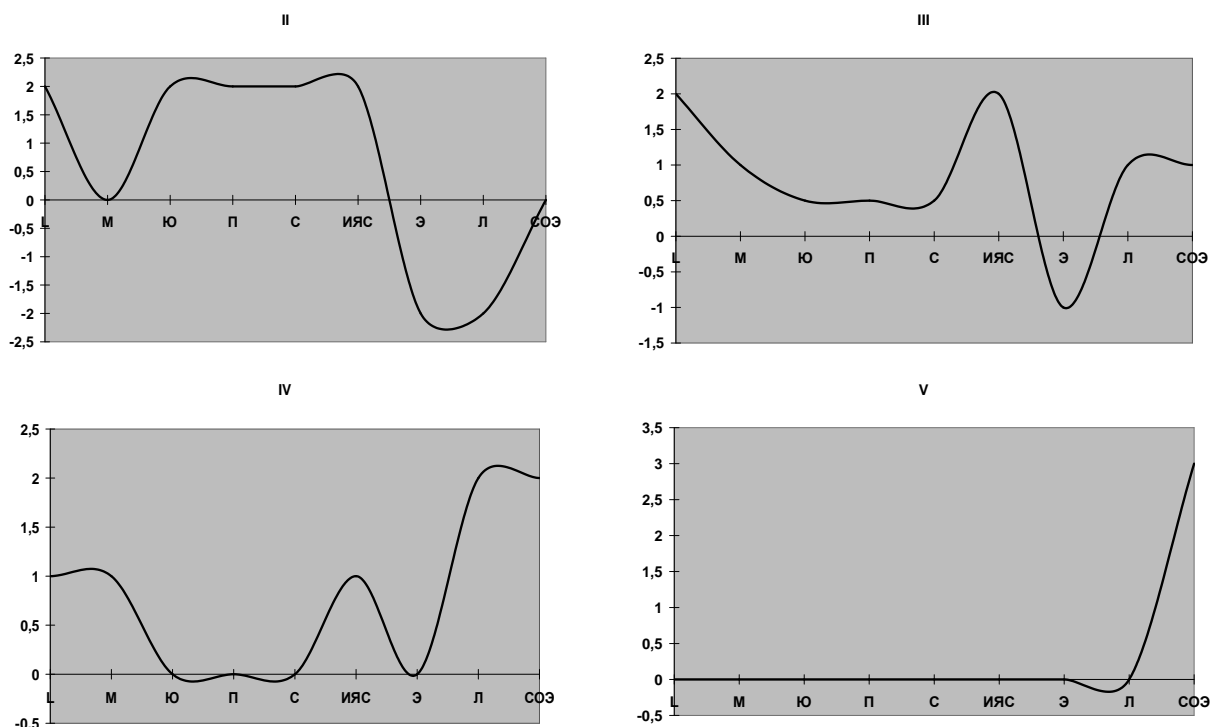


Рис. 1. Динамика показателей лейкограммы при нормально развивающемся воспалительном процессе (II–V — периоды воспаления)

У всех детей с ОПН в разгар заболевания независимо от прогноза определялся выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево. Но более значимое повышение количества лейкоцитов наблюдалось у детей с неблагоприятным исходом заболевания ($10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9/\text{л}$ и $13,43 \pm 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно,

$P = 0,000089$). В последующие периоды ОПН степень лейкоцитоза несколько понижалась, однако на всех этапах исследования он оставался более высоким у детей с неблагоприятным прогнозом (табл. 1).

Динамика показателей лейкограммы у детей с ОПН представлена на рис. 2.

Таблица 1
Динамика параметров лейкограмм детей с ОПН по периодам заболевания

Исследуемые параметры	I		II		III		IV	
	выжившие	умершие	выжившие	умершие	выжившие	умершие	выжившие	умершие
L, $10^9/\text{л}$	$10,54 \pm 0,33$	$13,43 \pm 0,75^*$	$9,25 \pm 0,36$	$12,38 \pm 0,82^*$	$8,62 \pm 0,39$	$9,67 \pm 0,73$	$8,75 \pm 0,37$	$9,22 \pm 0,62$
Б, %	$1,33 \pm 0,16$	$0,87 \pm 0,13$	$1,34 \pm 0,21$	$0,79 \pm 0,18$	$1,07 \pm 0,18$	$0,72 \pm 0,15$	$1,91 \pm 0,27$	$1,06 \pm 0,21$
Э, %	$1,63 \pm 0,17$	$1,00 \pm 0,15^*$	$1,86 \pm 0,21$	$0,90 \pm 0,12^*$	$1,60 \pm 0,22$	$0,62 \pm 0,15^*$	$1,93 \pm 0,36$	$1,16 \pm 0,24$
mielo, %	$1,67 \pm 0,49$	$0,62 \pm 0,26$	—	—	—	—	—	—
Ю, %	$2,58 \pm 0,41$	$1,69 \pm 0,22$	$2,09 \pm 0,39$	$3,17 \pm 1,19$	—	—	—	—
П, %	$8,54 \pm 0,44$	$10,72 \pm 0,71^*$	$7,32 \pm 0,77$	$10,10 \pm 1,43$	$5,48 \pm 0,46$	$6,44 \pm 0,70$	$4,88 \pm 0,41$	$7,82 \pm 0,80^*$
С, %	$50,83 \pm 1,28$	$54,01 \pm 1,48$	$53,31 \pm 1,49$	$58,21 \pm 1,84^*$	$53,75 \pm 1,66$	$58,20 \pm 2,06$	$56,45 \pm 1,54$	$59,45 \pm 1,65$
ИЯС	$0,25 \pm 0,008$	$0,24 \pm 0,009$	$0,14 \pm 0,004$	$0,23 \pm 0,006^*$	$0,10 \pm 0,005$	$0,11 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,001$	$0,14 \pm 0,005^*$
Л, %	$36,59 \pm 2,12$	$30,21 \pm 1,40^*$	$32,44 \pm 1,36$	$27,71 \pm 1,78^*$	$36,63 \pm 1,78$	$30,79 \pm 2,08$	$32,30 \pm 1,52$	$29,40 \pm 1,53$
М, %	$5,59 \pm 0,29$	$5,09 \pm 0,36$	$6,29 \pm 0,41$	$4,65 \pm 0,49^*$	$5,68 \pm 0,54$	$4,98 \pm 0,45$	$5,66 \pm 0,44$	$3,28 \pm 0,35^*$

Примечания: I, II, III, IV — этапы исследования; * — достоверное различие показателей в сравнении с группой выживших детей.

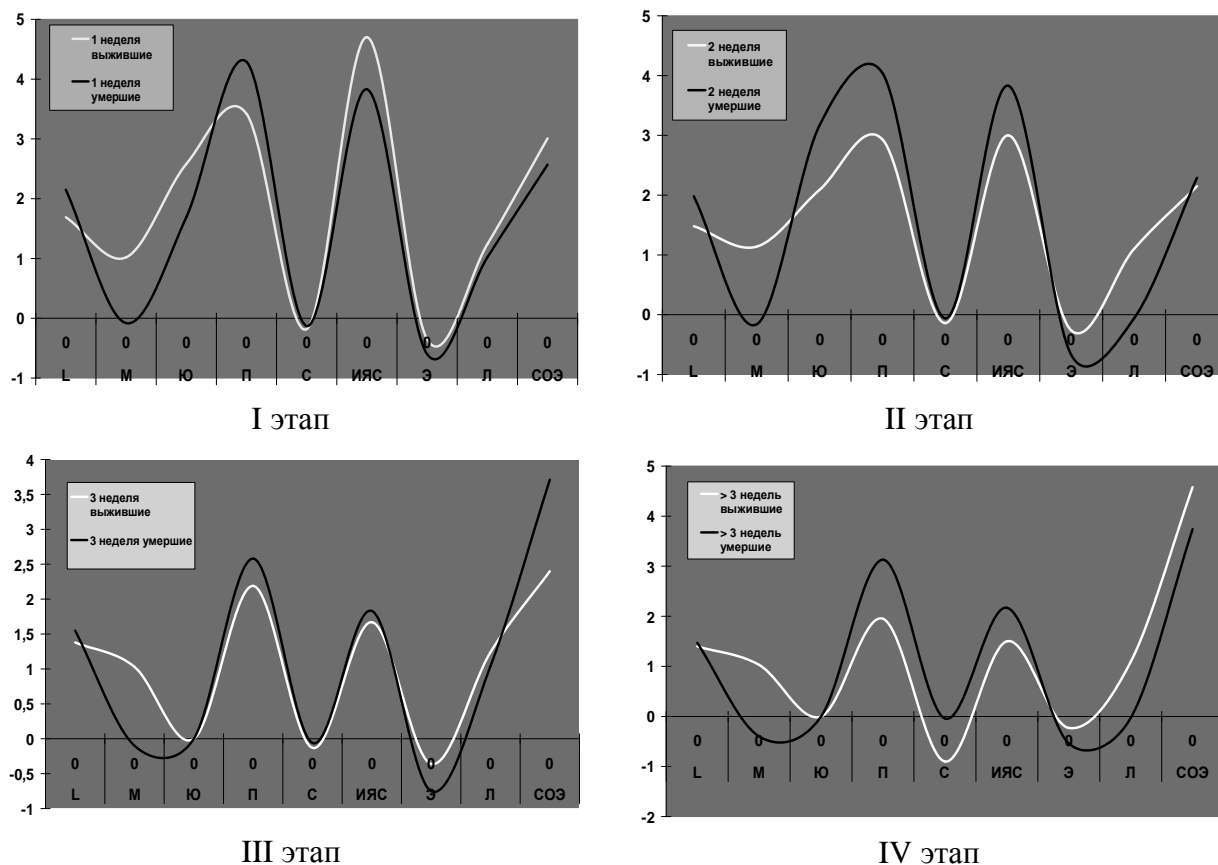


Рис. 2. Динамика показателей лейкограммы у детей с ОПН в зависимости от ее периода и исхода (I–IV — этапы исследования)

При сопоставлении имеющихся изменений в клиническом анализе крови детей с ОПН и нормально протекающим воспалительным процессом выявлено следующее:

а) в группе выживших детей в периоде олигоанурии (I этап исследования) отмечен лейкоцитоз, достигавший в этом периоде ОПН максимальных значений, повышенное содержание моноцитов и незрелых форм нейтрофилов. ИЯС по сравнению с нормой ($N = 0,06$) был увеличен более чем в 4 раза. Снижалось содержание эозинофилов. Уровень сегментоядерных нейтрофилов был несколько ниже нормы, что объясняется увеличением количества лимфоцитов и незрелых форм нейтрофилов. Повышалась СОЭ.

Таким образом, в периоде олигоанурии изменения лейкограммы выживших детей с ОПН были схожи с III стадией нормально развивающегося воспалительного процесса (график III, рис. 1), т. е. отражали развернутую картину воспаления. Однако, в отличие от классической схемы воспалительного процесса, при ОПН был более выражен сдвиг ядер влево и отсутствовал

прирост числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне более значительного повышения количества лимфоцитов.

На II этапе (фаза начального диуреза) лейкоцитоз становился менее выраженным, ИЯС по сравнению с предыдущим этапом снижался на $\frac{1}{3}$, нормализовалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов продолжало увеличиваться, эозинопения становилась менее значительной. Содержание лимфоцитов оставалось повышенным, однако несколько ниже по сравнению с I этапом. Сохранялась высокая СОЭ. Все указанные изменения практически повторяли предыдущую лейкограмму с той лишь разницей, что отмечалась некоторая положительная динамика ее показателей.

На III этапе исследования (фаза полиурии) лейкоцитоз сохранялся, недостоверно снизившись по сравнению со II этапом, уровень моноцитов оставался повышенным. Индекс ядерного сдвига по сравнению со II этапом снижался вдвое, однако превышал норму. Количество сегментоя-

дерных нейтрофилов было близко к норме. Эозинопения сохранялась практически на прежнем уровне. Отмечалось некоторое увеличение количества лимфоцитов, сопоставимое со значениями начального этапа исследования. Возрастала скорость оседания эритроцитов. Следовательно, и на данном этапе ОПН лейкограмма детей отражала развернутую картину воспалительного процесса. Такое пролонгирование воспаления при ОПН мы объясняем многими причинами: провоспалительное действие гемодиализа, оказывающего на организм больного влияние, обозначаемое как «оксидантный стресс» [1, 7], длительное нахождение катетеров в венах, активирующее влияние на нейтрофилы некоторых растворов для инфузионной терапии [6], а также развитие инфекционных осложнений.

На IV этапе отмечался умеренный лейкоцитоз с повышенным содержанием моноцитов, лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Вследствие этого снижалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. ИЯС превышал нормальное значение в 1,5 раза и по сравнению с предыдущим этапом снизился лишь на 10%. Содержание эозинофилов достигало максимальных значений, однако оставалось ниже нормы. СОЭ увеличивалась еще более. При сопоставлении лейкограммы с изменениями при нормально развивающемся воспалительном процессе становится очевидным, что на 4 неделе заболевания лейкограмма детей с ОПН при благоприятном ее течении приобретала сходство со стадией перелома заболевания (график IV на рис. 1). Отличием было то, что уровень сегментоядерных нейтрофилов оставался ниже нормы за счет повышенного содержания палочкоядерных нейтрофилов;

б) в группе детей с неблагоприятным развитием ОПН в периоде олигоанурии не отмечалось повышения числа моноцитов. Уровень эозинофилов и лимфоцитов был достоверно ниже, чем при благоприятном течении ОПН.

На 2 неделе заболевания у детей этой группы усугублялась моноцитопения. ИЯС практически не изменялся, однако возрастало содержание юных форм нейтрофилов. Число лимфоцитов было ниже нормы. Резко усиливалась эозинопения. СОЭ была сопоставима по значению с группой выживших детей.

На 3 неделе заболевания лейкоцитоз становился менее выраженным, однако превы-

шал данный показатель в группе выживших детей. Содержание моноцитов оставалось пониженным. Степень ядерного сдвига уменьшалась и соответствовала ИЯС выживших детей. Эозинопения продолжала усиливаться. Нарастала СОЭ. На этом фоне отмечалось некоторое повышение процентного содержания лимфоцитов.

На 4 неделе наблюдения ситуация в этой группе детей еще более усложнялась. Относительно невысокий лейкоцитоз сочетался с усилением моноцитопении, достигающей на данном этапе минимального уровня. Снижался процент сегментоядерных нейтрофилов, и лейкоцитоз был обусловлен в основном возрастанием количества незрелых форм нейтрофилов. Вновь возрастал ИЯС, превышая аналогичный показатель у выживших детей.

Таким образом, изменения лейкограммы у детей с ОПН на всех этапах лечения являлись отражением воспалительного процесса. Однако динамика лейкограмм существенно отличалась в зависимости от прогноза заболевания. У выживших детей к моменту поступления в ОИТР изменения в лейкоцитарной формуле имели сходство с развернутой картиной нормально протекающего воспалительного процесса, и к окончанию периода полиурии, т. е. к началу периода клинического выздоровления появлялись признаки терминации воспаления.

В противовес этому в группе детей с неблагоприятным прогнозом изменения лейкограммы носили характер развернутого затяжного воспалительного процесса, не имеющего тенденции к ограничению. Уже на начальном этапе ОПН у них формировались негативные изменения лейкограммы, дающие основание предположить дальнейшее неблагоприятное течение патологического процесса. К ним следует отнести отсутствие прироста числа моноцитов, лимфоцитов и глубокую эозинопению, которые не имели тенденции к нормализации либо усугублялись в ходе развития заболевания.

Выводы

1. Лейкоцитарная реакция и динамика лейкограмм детей с ОПН являются отражением пролонгированного системного воспалительного процесса как неспецифического ответа организма на фактор агрессии любой этиологии.

2. При благоприятном развитии ОПН изменения лейкоцитарной формулы характеризуются отсутствием моноцитопении, выраженной эозинопении, нормальным или повышенным содержанием лимфоцитов и появлением признаков терминации воспаления к окончанию периода полиурии.

3. Динамический анализ лейкограмм позволяет своевременно выявить негативные тенденции в развитии ОПН и может служить методом оценки эффективности проводимой терапии и одним из прогностических критериев исхода заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фон Аппен, К. Изменения в картине хронических заболеваний при длительном лечении гемодиализом / К. Фон Аппен [и др.] // Урол. и нефрол. — 1995. — № 5. — С. 25–27.
2. Лебедев, К. А. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении / К. А. Лебедев, И. Д. По-

някина // Аллергология и иммунология. — 2002. — Т. 3. № 1. — С. 50–61.

3. Чернышев, А. К. Острый эндотоксикоз у детей / А. К. Чернышев // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия. Второй Российский конгресс. Программа и материалы. — М., 2003. — С. 52–59.

4. Шабалова, Н. Н. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности при двух вариантах сепсиса: Матер. Второго Российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» / Н. Н. Шабалова, Д. О. Иванов, Е. А. Курзина. — М.: БДЦ-пресс, 2003. — С. 320–321.

5. Green, D. A. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors / D. A. Green, W.G. Murphy, W.S. Utley // Clin. Lab. Haematol. — 2000. — Vol. 22. — P. 55.

6. Rhee, P. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluid / Rhee P. // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 74–78.

7. Pastan, S. Dialysis Therapy / S. Pastan, J. Bailey // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1428–1437.

Поступила 1.11.2006

УДК 616.43.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ

А. Укла, О. А. Голубев

Гомельский государственный медицинский университет

Заболевания сердечно-сосудистой системы довольно часто встречаются у пациентов, страдающих патологией щитовидной железы. Однако до настоящего времени отсутствуют данные о конкретных структурно-функциональных изменениях сердца при различной тиреоидной патологии. Не детализированы морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла и их непосредственного клеточного микроокружения, то есть сосудистого компонента коммуникационных систем в тканях щитовидной железы при ее патологии. Исследование капилляров и их непосредственного клеточного микроокружения в тканях щитовидной железы и миокарда представляется перспективным для уточнения звеньев морфогенеза изменений миокарда при различных болезнях щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, миокард, коммуникационные системы, патоморфологические характеристики.

PATHOMORPHOLOGICALS CHARACTERISTICS OF THE VASCULAR COMPONENT OF COMMUNICATION SYSTEMS AT THE PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND ON DATA AUTOPSY

A. Ukla, O. A. Golubev

Gomel State Medical University

Diseases of cardiovascular system rather frequently meet at the patients, suffering a pathology of a thyroid gland. However till now there are no data on concrete structurally functional changes of heart at various pathologies of thyroid gland. Morphological changes of capillaries and their direct cellular microenvironment, that is a vascular component of communication systems in fabrics of a thyroid gland are not detailed at her pathology. Research of capillaries and

their direct cellular microenvironment in fabrics of a thyroid gland and a myocardium is represented perspective for specification of parts morphogenesis changes of a myocardium at various illnesses of thyroid gland.

Key words: thyroid gland, myocardium, communication systems, pathomorphological characteristics.

Введение

Исследование патологии сердечно-сосудистой системы при заболеваниях щитовидной железы в последние годы широко разворачивается [3]. Наиболее частыми и ранними проявлениями поражения сердца при заболеваниях щитовидной железы являются нарушения сердечного ритма и проводимости. В большей степени изучены функциональные изменения сердечной мышцы при гипертиреозе. Установлено, что у больных с повышенной тиреоидной активностью выявляются изменения в проводящей системе сердца [1]. Однако до настоящего времени отсутствуют данные о конкретных структурно-функциональных изменениях сердца при тиреоидной патологии. Не детализированы морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла и их непосредственного клеточного микроокружения, то есть сосудистого компонента коммуникационных систем [2] в тканях щитовидной железы и миокарда при различных патологических состояниях щитовидной железы. При проведении некропсий мониторингу латентных поражений органов эндокринной системы не всегда уделяется должное внимание. При этом далеко не во всех случаях производится забор аутопсийного материала из щитовидной железы для патогистологического исследования, что, безусловно, не позволяет провести объективную оценку всего спектра возможных патологических изменений данного органа. С этих позиций несомненный интерес представляет даже выборочный патоморфологический анализ секционного материала для ретроспективной оценки наличия патологических изменений в тканях щитовидной железы.

Цель исследования: определить патоморфологические характеристики сосудистого компонента коммуникационных систем, значимые изменения в морфогенезе миокарда при патологии щитовидной железы.

Материалы и методы

Изучен аутопсийный материал 25 секций, проведенных в отделении общей патологии № 3 учреждения здравоохранения «Гомельское областное патологоанатомическое бюро» в 2006 г. При патологоанатомическом исследовании тел умерших в качестве основных заболеваний были выявлены острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) в форме аритмий и острого инфаркта миокарда (7 случаев), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому и ишемическому типу (13 случаев), острые нарушения мезентериального кровообращения (3 случая), прободные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (2 случая). Среди умерших оказалось 15 женщин и 10 мужчин. При этом на момент смерти возраст больных, скончавшихся от ИБС, составлял от 45 до 55 лет, от ОНМК — от 56 до 65 лет и других причин — в возрасте от 76 до 89 лет. Ретроспективный анализ патогистологических микропрепаратов аутопсийного материала показал, что у 19 умерших имелись патологические изменения щитовидной железы, которые при жизни не были диагностированы (табл. 1).

Вырезка фрагментов щитовидной железы и миокарда проводилась во время аутопсии, как правило, в первые сутки после смерти. Материал из щитовидной железы иссекали в произвольно выбранных участках левой и правой долей. Ткань миокарда вырезалась в области межжелудочковой перегородки. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Для детализации отдельных сосудистых структур срезы выборочно окрашивали

пикрофуксином по ван Гизону [4]. Микроморфометрическое исследование проводилось по следующей схеме: после изучения серийных срезов, окрашенных по дополнительным методикам, в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга капилляры, что исключало возможность «перекрывания» параваскулярных зон разных микрососудов, и при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов в 10 полях зрения вокруг каждого капилля-

ра. Верификация клеточного микроокружения вокруг микрососудов проводилась в непосредственной близости от них. Причем гистотопографически сосуд старались «поместить» в центр поля зрения [2]. Во всех группах наблюдения проводился учет данных о поле, возрасте больных, характере патологических изменений в щитовидной железе и патологии сердечно-сосудистой системы. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA» 6.0.

Таблица 1

**Распределение групп больных с учетом выявленных изменений
в тканях щитовидной железы**

Состояния и заболевания щитовидной железы	Заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта			
	ИБС	ОНМК	острые нарушения мезентериального кровообращения	хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки (прободение)
Относительно неизменная железа	2	—	2	2
Пограничные предзобные изменения	3	6	1	—
Хронический тиреоидит	2	7	—	—

Результаты и обсуждение

При обзорной микроскопии тканей щитовидной железы наряду с микроскопическими характеристиками относительно неизменного органа выявлены две группы патологических изменений — хронический тиреоидит и пограничные предкистозные изменения. В случаях хронического тиреоидита отмечалась очаговая или диффузная инфильтрация стромы железы лимфоцитами и макрофагами, местами с формированием лимфоидных фолликулов. Кроме того, отмечены участки склероза стромы и очаговая пролиферация фолликулярного эпителия. Пограничные предкистозные изменения, которые клинически обычно не выявляются, характеризовались преобладанием в объемном отношении макрофолликулов и кистозными изменениями фолликулов без образования истинных кист щитовидной железы. В миокарде при обзорной микроскопии также

обнаруживались две основные группы патологических изменений. При острых формах ИБС отмечены фрагментация кардиомиоцитов, участки потери поперечной исчерченности, местами — очаги миолиза. В случаях ОНМК, как правило, преобладали явления паренхиматозной белковой дистрофии кардиомиоцитов и липофузциноза.

При морфометрическом исследовании клеточного микроокружения капилляров в ткани щитовидной железы получены результаты, представленные в таблице 2.

В тканях относительно неизменной щитовидной железы вокруг капилляров достоверно меньше содержится фиброцитов, чем при предкистозных изменениях и хроническом тиреоидите. При последнем достоверно увеличивается количество лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в сравнении с другими группами наблюдения. Важно, что при хроническом тиреоидите рядом с ка-

пиллярами располагается достоверно меньше паренхиматозных клеток, чем в других группах наблюдения. Воспалительный ин-

фильтрат в случаях хронического воспаления представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами.

Таблица 2

Морфометрические характеристики клеточного микроокружения капилляров в тканях щитовидной железы (M ± m)

Состояния и заболевания щитовидной железы	Элементы клеточного микроокружения					
	фиброцит	фибробласт	лимфоцит	плазмоцит	макрофаг	паренхиматозные клетки
1. Относительно неизменная железа	2,83±0,54	67,00±17,10	9,50±3,87	0	13,50±1,83	265,00±32,21
2. Пограничные предкистозные изменения	5,30±1,74	71,00±13,53	8,50±5,11	0,30±0,21	12,20±2,17	370,40±68,63
3. Хронический тиреоидит	5,55±1,17	64,88±10,01	101,55±30,59	15,77±1,42	43,55±5,81	194,66±32,21
p 1,2	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p 1,3	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05
p 2,3	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

При морфометрическом исследовании клеточного микроокружения капилляров в ткани миокарда получены результаты, представленные в таблице 3. Анализ результатов показал отсутствие статистиче-

ски достоверных различий между морфометрическими показателями клеточного микроокружения капилляров в тканях миокарда в рассматриваемых группах наблюдения.

Таблица 3

Морфометрические характеристики клеточного микроокружения капилляров в тканях миокарда (M ± m)

Состояния и заболевания щитовидной железы	Элементы клеточного микроокружения					
	фиброцит	фибробласт	лимфоцит	плазмоцит	макрофаг	паренхиматозные клетки
1. Относительно неизменная железа	4,00±1,91	94,83±19,14	4,33±1,92	0,33±0,21	11,00±2,62	74,66±4,00
2. Пограничные предкистозные изменения	2,20±0,46	70,30±4,12	4,70±1,02	0	11,00±2,08	84,80±5,99
3. Хронический тиреоидит	4,77±1,40	79,77±7,17	4,66±1,25	0	9,88±1,68	77,77±4,54
p 1,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	—	p > 0,05	p > 0,05
p 1,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	—	p > 0,05	p > 0,05
p 2,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	—	p > 0,05	p > 0,05

Интересные данные получены при корреляционном анализе морфометрических показателей, который проводился непараметрическими методами с помощью критерия Kendel-Tau (схемы 1, 2). Установле-

но, что в тканях относительно неизменной щитовидной железы количественные показатели фиброцитов прямо связаны с показателями лимфоцитов. По мере увеличения количества паренхиматозных клеток

уменьшается количество фиброцитов. При пограничных предкистозных изменениях прямо взаимосвязаны показатели фиброцитов и фибробластов, а также лимфоцитов с показателями плазматических клеток и макрофагов. Вокруг капилляров при хроническом тиреоидите прямо взаимосвязаны показатели плазмоцитов с показателями лимфоцитов и макрофагов, а также последних и лимфоцитов (см. схему 1). В тканях миокарда вокруг капилляров показатели фибробластов прямо взаимосвязаны с показателями макрофагов и связями обратного характера

с показателями паренхиматозных клеток. С увеличением количества последних число макрофагов уменьшается. При пограничных предкистозных изменениях около капилляров в миокарде прямо взаимосвязаны лишь показатели лимфоцитов и фибробластов. Наибольшее количество корреляций в перикапиллярных зонах миокарда отмечено при хроническом тиреоидите (см. схему 2). Отмечаются прямые связи показателей фибробластов с показателями фиброцитов, лимфоцитов и макрофагов, а также последних и лимфоцитов.

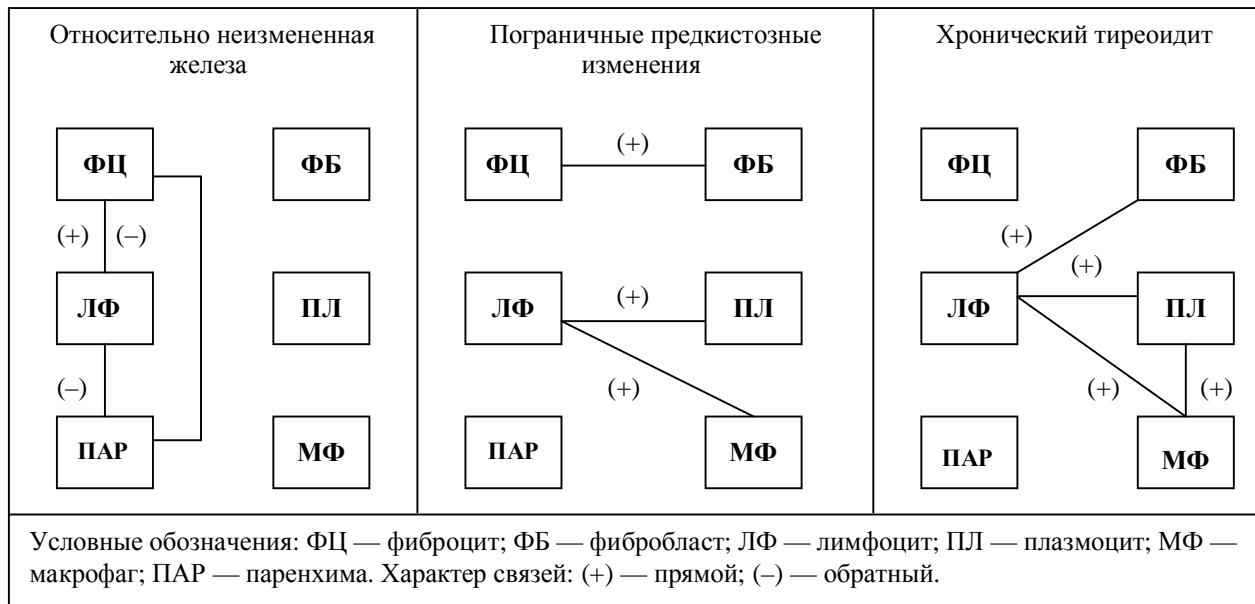


Схема 1. Корреляционные взаимосвязи элементов клеточного микроокружения капилляров в тканях щитовидной железы

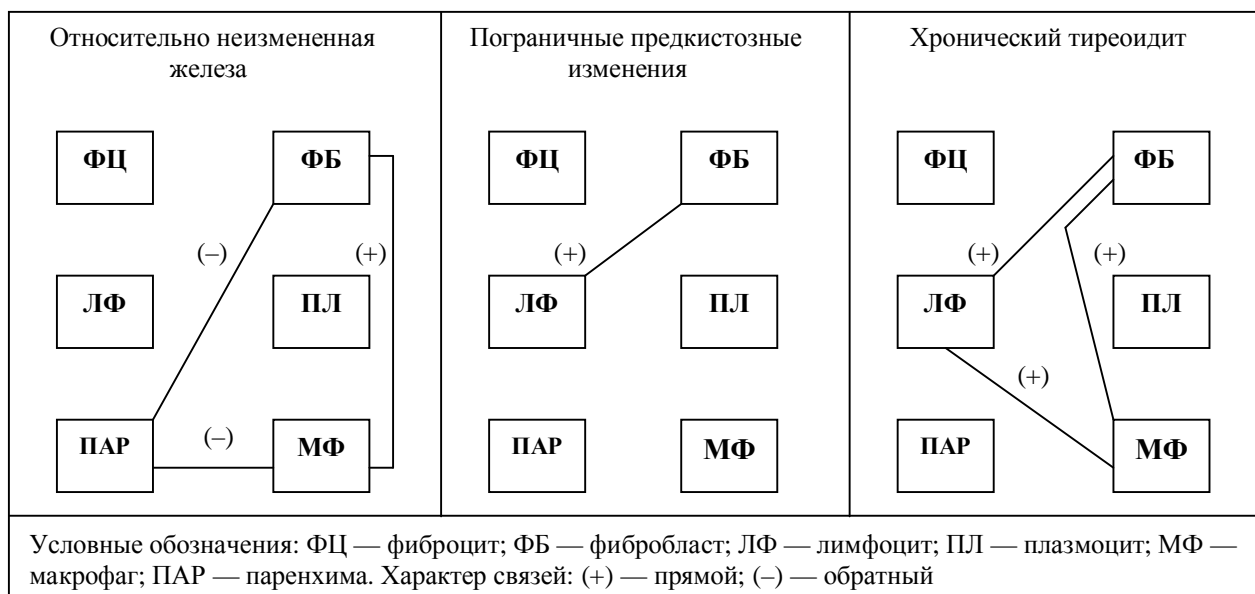


Схема 2. Корреляционные взаимосвязи элементов клеточного микроокружения капилляров в тканях миокарда

Заключение

Ретроспективный анализ аутопсийного материала показал, во-первых, что в ходе некропсий и последующего патогистологического исследования секционного материала исследованию ткани щитовидной железы не уделяется должного внимания, во-вторых — у больных с ОНМК часто наблюдаются хронический тиреоидит и пограничные предкистозные изменения в щитовидной железе, особенно у лиц женского пола.

Исследование сосудистого компонента коммуникационных систем при патологии щитовидной железы является перспективным, так как в паракапиллярных зонах выявлены достоверные отличия в количественных показателях элементов клеточного микроокружения, а корреляционный анализ показал сходство изменений структурного гомеостаза на тканевом уровне в щитовидной железе и миокарде при различных патологических состояниях, а именно: наличие корреляционных взаимосвязей показателей собственно соединительнотканых клеток (фиброцитов и фибробластов) с показателями паренхиматозных клеток в тканях щитовидной железы и миокарда при отсутствии клинически значимых изменений щитовидной железы. При

предкистозных изменениях появляются взаимосвязи лимфоцитов с другими иммунокомпетентными клетками (макрофаги, лимфоциты). При хроническом тиреоидите, который, как хорошо известно, сопровождается выраженным в той или иной степени гипотиреозом, характер корреляций клеток микроокружения капилляров в тканях щитовидной железы и миокарда практически идентичный, что подчеркивает наличие в строении миокарда при тиреоидите структурных перестроек при отсутствии значимых изменений кардиомиоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин, М. И. Эндокринология: учеб. пособие / М. А. Балаболкин. — М. : Медицина, 1989. — 416 с.
2. Голубев, О. А. Значение коммуникационных систем в индивидуальном прогнозировании рака молочной железы / О. А. Голубев // Архив патологии. — 2004. — Вып. 1. — С. 22–27.
3. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение: 5-е изд. доп. и перераб. / М. С. Кушаковский. — СПб. : Фолиант, 2002. — 416 с.
4. Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. — Смоленск: САУ, 2000. — 476 с.

Поступила 25.08.2006

УДК 616.132 – 004.6:611.1

О ЗНАЧЕНИИ ПИТАЮЩИХ СОСУДОВ В МОРФОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА АОРТЫ

Э. В. Туманов, О. А. Голубев

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены патоморфологические характеристики сосудов при наличии атеросклеротических изменений в аорте. В оригинальном исследовании предложены новые подходы морфологической оценки тканевых изменений в стенке аорты, которые позволяют дать объективную характеристику морфогенетических процессов при атеросклерозе.

Ключевые слова: морфогенез, патоморфологические характеристики, питающие сосуды, атеросклероз аорты.

ABOUT VALUE OF NUTRIENT VESSELS IN MORPHOGENESIS ATHEROSCLEROSIS OF AORTA

E. V. Tumanov, O. A. Golubev

Gomel State Medical University

Are submitted pathomorphological characteristics of vessels at presence of atherosclerotic changes in an aorta. In original research new approaches of a morphological estimation of fabric changes in a wall of an aorta which allow to give the objective characteristic morphogenetic processes at an atherosclerosis are offered.

Key words: morphogenesis, pathomorphological characteristics, nutrient vessels, atherosclerosis of aorta.

Введение

С современных морфологических позиций атеросклероз — хронический патологический процесс, характеризующийся поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового отложения в их интима липидов и белков с последующим реактивным перифокальным склерозом, возникающий в результате нарушения преимущественно жирового и белкового видов обмена [1].

Атеросклероз — основной источник развития многовариантной сосудистой патологии, являющейся ведущей причиной смертности и инвалидизации населения планеты.

Важно, что атеросклероз развивается у людей, часто попадающих в стрессовые и конфликтные ситуации, страдающих сахарным диабетом, гипотиреозом и артериальной гипертензией, наследственно обусловленной или приобретенной дислипидопротеидемией с преобладанием липопротеидов низкой и очень низкой плотности и, таким образом, является полиэтиологическим заболеванием [1].

Патогенез атеросклероза по современным представлениям связан, прежде всего, с атерогенной дислипидопроteinемией, которая совместно с действием факторов, способствующих повышению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также влияющих на проницаемость мембран стенок артерий, приводит к повреждению эндотелия, накоплению плазменных модифицированных ЛПНП и ЛПОНП в интима сосудов. Нерегулируемый захват ЛПНП клетками интимы вместе с пролиферацией гладких мышечных клеток, макрофагов и трансформацией их в пенистые клетки опосредует формирование липидных пятен, разрастание соединительной ткани и в конечном итоге формирование фиброзных бляшек. Только в последние годы показано, какую важную роль в формировании и прогрессировании атеросклероза играют моноциты крови, накапливающиеся в очагах поражения сосудистой стенки. Моноциты/макрофаги в сосудистой стенке при атеросклерозе захватывают и утилизируют липиды, поступающие из крови, стимулируют иммунологические и воспалительные реакции. После адгезии на эндотелии моноциты в процессе своей дифференцировки проходят несколько этапов. Сначала эти

клетки, внедряясь в стенку сосуда и дифференцируясь в макрофаги, не содержат активных лизосомальных ферментов, в их цитоплазме отсутствуют липиды. В дальнейшем, с появлением активности лизосомальных ферментов у этих клеток появляется возможность утилизировать липиды. И, наконец, перегружаясь липидами, они трансформируются в пенистые клетки. Именно с увеличением числа последних связано появление видимых глазом пятен и полос на интима. Наконец, моноциты/макрофаги на всех стадиях липидоза находятся в активном с иммунной точки зрения состоянии, что не исключает возможности включения макрофагов при атеросклерозе в реакции иммунного воспаления. Проблема иммунных механизмов атеросклероза до настоящего времени дискутируется. Называют два механизма, которые могут играть значительную роль в развитии типичных изменений сосудов: гиперхолестеролемию, которая при содействии тромбоцитов и моноцитов (освобождение факторов роста) приводит к образованию атеросклеротических бляшек, и непосредственное влияние эндотелия. В эксперименте показано, что атеросклеротические изменения могут формироваться на основе поражений сосудов, вызываемых иммунными комплексами. Атеросклероз, обусловленный холестерином, усиливается предсуществующими или сопутствующими реакциями иммунных комплексов, при этом изменения напоминают процесс атеросклероза у человека. Все это позволило предположить, что нарушение иммунной системы можно рассматривать как пусковой механизм клинически значимых форм атеросклероза. Особенно важны в данном плане циркулирующие иммунные комплексы. Последние появляются в течение всей жизни в процессе контакта и взаимодействия организма с эндогенными и экзогенными антигенами. Правда, не выяснен вопрос, почему иммунные реакции вызывают ранний атеросклероз только у предрасположенных лиц. Высвобождающиеся в результате иммунно-комплексных реакций медиаторы вызывают повышенную проницаемость интимы сосудов, а также агрегацию тромбоцитов. В качестве антигенов при этом можно рассматривать инфекционные агенты, лекарства, продукты питания и так далее. Аутоиму-

низация к компонентам эндотелиальной оболочки сосудов представляется маловероятной. В то же время такие известные факты, как: частое обнаружение антител к пищевым аллергенам (яйца, молоко) у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС); частое развитие ИБС у лиц с аутоиммунными расстройствами; быстрое развитие атеросклеротических изменений в сосудах трансплантатов сердца — свидетельствуют об определенном влиянии иммунных механизмов на развитие атеросклероза [1]. В последние годы уточняется роль сосудистого компонента коммуникационных систем в морфогенезе различных патологических процессов [2]. Коммуникационные системы (подсистемы) — связующие открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных единиц: сосуды микроциркуляторного русла, вегетативные нервные терминалы и их непосредственное клеточное микроокружение, находящиеся в филогенетически и генетически закрепленных взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза в норме и патологии [2]. С указанных позиций представляется важным уточнить роль клеток гематогенного происхождения и возможную роль структурно-функциональных комплексов сосудов сосудов с их непосредственным клеточным микроокружением в морфогенезе атеросклеротических изменений.

Цель исследования: дать патоморфологическую характеристику структурно-функциональных комплексов сосудов сосудов с их непосредственным клеточным микроокружением в морфогенезе атеросклероза.

Материалы и методы

Исследованы ткани аорты с атеросклеротическими изменениями в фазе липосклероза, полученные во время аутопсий (21 наблюдение) тел умерших от заболеваний внутренних органов. Иссекались фрагменты брюшного отдела аорты, из которых вырезали кусочки в поперечном и продольном направлении по отношению к просвету сосуда и току крови.

В дальнейшем полученный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и подвергался стандартной проводке с заливкой в парафин. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивались гематок-

силином и эозином, а также по Лье для определения зон ишемии ткани. После обзорной микроскопии проводилось микроморфометрическое исследование, при котором оценивались следующие показатели: толщина стенки аорты (в мм), зона ишемии (в мм), размер бляшки (в мм). Кроме того, производился подсчет абсолютного количества фиброцитов, фибробластов, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, миоцитов вокруг ветвей сосудов в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 900$ [2]. Толщину стенки аорты, размер зоны ишемии и атеросклеротической бляшки измеряли с помощью микрометра окулярного винтового «МОВ-1-16^x». Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ «Statistica 6,0» и использованием анализа морфометрических показателей по медианам.

Результаты и обсуждение

При макроскопическом исследовании аорты при аутопсии в грудном и брюшном отделах сосуда выявлялись возвышающиеся над поверхностью интимы бляшковидные утолщения бело-желтого и желтого цвета. Наиболее выраженные изменения отмечались в брюшном отделе аорты, в местах отхождения крупных ветвей.

При обзорной микроскопии отмечалось отложение липидов и белков в интимае, наличие ксантомных клеток и разрастаний соединительной ткани. При изучении продольных и поперечных срезов ближе к адвентициальной оболочке обнаружены ветви сосудов сосудов (*vasa vasorum*) артериолярного, веноулярного и капиллярного типа. Отмечено, что преимущественно вокруг венул и капилляров имеются небольшие круглоклеточные скопления.

При микроморфометрическом исследовании уточнено, что средняя толщина стенки аорты (проведен анализ по медианам) составляет 0,99 мм. При этом утолщение интимы в зоне атеросклеротических изменений составляет 0,41 мм. Сразу под бляшкой и вокруг нее имеется зона ишемических изменений, которая, как правило, имеет две субзоны: «сплошных» ишемических изменений непосредственно под бляшкой толщиной 0,27 мм и чередования участков «прерывистых» ишемических изменений толщиной 0,03 мм с участками отсут-

ствия таковых толщиной 0,02 мм. Субзона «прерывистых» изменений порой распространяется до адвентициальной оболочки.

Данные количественного учета клеточных элементов вокруг венул и капилляров представлены в таблице 1.

Таблица 1
Морфометрические показатели клеточного микроокружения сосудов

Элементы клеточного микроокружения ($M \pm m$)					
фибροцит	фибробласт	лимфоцит	плазмoцит	макрофаг	миоцит
$0,42 \pm 0,13$	$29,52 \pm 9,84$	$13,18 \pm 4,17$	$1,95 \pm 0,61$	$12,05 \pm 3,81$	$49,50 \pm 15,65$

Показано, что в параваскулярных зонах микрососудов имеется достаточно представительная инфильтрация иммунокомпетентными клетками, прежде всего, лимфоцитами и макрофагами. Важно, что корреляционный анализ с применением непараметрического теста Kendal-Тau показал наличие высокодостоверной ($p < 0,02$) прямой корреляционной связи между количественными показателями лимфоцитов и макрофагов.

Заключение

Комплексное патоморфологическое исследование стенки аорты при атеросклеротических изменениях в стадии липосклероза, результаты статистической обработки полученных данных позволяют сделать следующие выводы:

1. В зоне атеросклеротической бляшки при липосклерозе имеется зона ишемии ткани, характеризующаяся сплошными и прерывистыми ишемическими изменениями ткани стенки сосуда. По мере удаления от зоны липосклероза ишемические изменения уменьшаются.

2. Вокруг венул и капилляров (ветви vasa vasorum) в стенке аорты имеются скопления иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, плазмoцитов, макрофагов).

3. Наличие прямой корреляционной связи между количественными показателями лимфоцитов и макрофагов при липосклерозе указывает на морфогенетическую значимость структурно-функциональных комплексов микрососудов и их непосредственного клеточного микроокружения.

Дальнейшее исследование vasa vasorum, уточнение функциональных характеристик эндотелиальных клеток и лимфоцитов представляется перспективным, а наличие ишемических изменений в зоне атеросклеротической бляшки указывает на участие vasa vasorum в морфогенезе атеросклероза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голубев, О. А. Вопросы клинической патологической анатомии: учебное пособие / О. А. Голубев, А. Е. Доросевич. — Гомель: ГоГМУ, 2003. — 142 с.

2. Доросевич, А. Е. Коммуникационные системы при раке молочной железы до и после лучевой терапии: морфометрическое и гистохимическое исследование / А. Е. Доросевич, О. А. Голубев, С. Ю. Абрoсимов. — Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). — Мозырь: Белый Ветер, 2001. — С. 130–133.

Поступила 25.10.2006

УДК 616.12-005.4

ГИПОЛИПЕДИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕДОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В. В. Силуянов

Гомельский государственный медицинский университет

Основной целью данной работы было сравнительное исследование эффективности 20 мг/сутки медостатина на уровни липидов при разных типах дислипидемий — изолированной гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии — у больных ИБС. Отмечено положительное влияние 6-месячной терапии на липидный спектр крови при обоих типах дислипидемий.

Ключевые слова: ИБС, медостатин, дислипидемия, изолированная гиперхолестеринемия, комбинированная гиперлипидемия.

HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY OF MEDOSTATIN IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN DIFFERENT TYPES OF DYSLIPIDEMIA

V. V. Siluyanov

Gomel State Medical University

Main aim of given study was comparison of effect of 20 mg/day of medostatin on level of lipids in different types of dyslipidemia — isolated hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia in patient with coronary heart disease. It was noted that 6 months therapy with medostatin exerted positive effect on blood lipid spectrum in both types of dyslipidemia.

Key words: medostatin, dyslipidemia, CHD, isolated hypercholesterolemia, combined hyperlipidemia, coronary heart disease.

Введение

Согласно данным ВОЗ, каждая третья смерть в мире связана с сердечно-сосудистой патологией. По этой причине ежегодно погибает 17 миллионов человек. Атеросклероз и его основные сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, гангрена нижних конечностей, хроническая почечная недостаточность) являются основной причиной инвалидизации и смертности в большинстве экономически развитых стран мира, включая Беларусь.

Масштабные многоцентровые и многолетние исследования показали, что ведущую роль в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений играют препараты, снижающие уровень липидов в крови, среди которых наилучшими качествами обладают статины.

Доказано, что снижение общего холестерина (ОХ) на 10% уменьшает риск смерти от ИБС на 15%, а общую летальность — на 11%.

Примерно две трети ОХ плазмы транспортируют липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), и именно они играют максимальную роль в процессе накопления холестерина в клетках артериальной стенки с последующим развитием атеросклероза артерий. Изолированной обычно называют дислипидемию, при которой повышен ОХ и ЛПНП. По классификации Фредриксона она относится ко II А типу дислипидемий. Комбинированной считается дислипидемия, если в сыворотке крови увеличен уровень как ОХ, так и триглицеридов (ТГ). При этом часто снижено содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Это II В тип дислипидемии по классификации Фредриксона. Комбинированная дислипидемия —

более атерогенная и часто является регулятором судьбы атеросклеротической бляшки, способствуя воспалению и тромбозу, то есть морфологической причиной острого коронарного эпизода [1].

Препараты из группы статинов доказали свою эффективность для коррекции как изолированной, так и комбинированной дислипидемии. Они являются препаратами первого выбора для снижения уровня ЛПНП.

Механизм действия медостатина, как и остальных статинов, основан на конкурентном антагонизме молекулы статина и ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу обратной связи снижение внутриклеточного образования холестерина приводит к компенсаторной активизации рецепторов липопротеидов низкой плотности, в результате чего увеличивается их элиминация из кровотока.

Исследования Exel показало достоверные различия в уровне липидов между группами плацебо и пациентов при лечении ловастатином [2]. Ловастатин вызывал дозозависимое снижение ЛПНП на 24–40%, ТГ — на 10–19%, повышение уровня ЛПВП — на 7–9%. Динамика этих показателей была выраженной при более высоком уровне ТГ и низком ЛПВП.

Целью данной работы было изучение гиполипидемической активности медостатина, представляющего собой ловастатин, производства компании «Медикем», Кипр-Голландия, у больных с ИБС с разными типами дислипидемий — изолированной гиперхолестеринемии (ГХС) и комбинированной гиперлипидемии (ГЛД).

Материалы и методы

В исследование было включено 50 пациентов обоего пола. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследование не включались больные с декомпенсированным сахарным диабетом (СД), заболеваниями печени и почек, с перенесенным в течение последних 6 месяцев инфарктом миокарда (ИМ) или мозговым инсультом, нестабильной стенокардией, с уровнем триглицеридов более 4,5 ммоль/л, с повышенным уровнем креатинина и содержанием аланинаминотрансаминазы (АЛТ) и аспаратаминотрансаминазы (АСТ) более чем в 2 раза от верхнего предела нормы.

В период исследования в дополнение к стандартной гипотензивной и антиангинальной терапии (ингибиторы АПФ, В-блокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, вазоактивные диуретики, пролонгированные нитраты) назначался медостатин в суточной дозе 20 мг. Терапия проводилась на протяжении 6 месяцев. Контроль липидного спектра и некоторых других биохимических показателей (АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы — КФК, креатинина, мочевого кислоты) проводился через 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Число больных (n = 50)	Изолированная	Комбинированная
		ГХС (n = 25)	ГЛД (n=25)
Мужчины	20	12	8
Женщины	30	13	17
Средний возраст	65,9±7,6	68,5±6,6	63,4±8,6
Стабильная стенокардия II–III ф к	41	21	20
Инфаркт миокарда в анамнезе	35	20	15
Мозговой инсульт в анамнезе	2	1	1
Артериальная гипертензия	41	22	19
Сахарный диабет 2-го типа	12	5	7
Ожирение II–III степени	13	6	7

Для исследования показателей липидного спектра кровь брали натощак утром из локтевой вены. Уровень ОХ, ТГ, ЛПВП определяли на аппарате Solar наборами реактивов отечественного производства. ЛПНП определяли по формуле W.Friedwald (1972): ЛПНП = ОХ-(ЛПВП+ТГ/2,2) ммоль/л [3]. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: ЛПОНП = ТГ:2,2 ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле А. М. Климова: ИА = (ОХ-ЛПВП)/ЛПВП [4].

Изолированной ГХС считали увеличение концентрации ОХ более 4,5 ммоль/л и ЛПНП — более 2,6 ммоль/л при нормальном содержании ТГ — менее 1,7 ммоль/л.

Комбинированная ГЛД диагностировалась при повышении содержания ОХ более 4,5 ммоль/л, ЛПНП — более 2,6 ммоль/л и ТГ — более 1,7 ммоль/л.

Целевыми уровнями липидов в сыворотке крови в ммоль/л считались следующие: ОХ менее 4,5; ЛПНП менее 2,6; ЛПОНП менее 0,8; ТГ менее 1,7; ЛПВП более 1,2.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных методов статистики. Различия считались достоверно значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания липидов у больных с разными типами дислипидемии при лечении медостатином приведена в таблице 2.

Таблица 2

Влияние медостатина в суточной дозе 20 мг на показатели липидного обмена у больных ИБС с изолированной ГХС

Показатели, ммоль/л	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ОХ	6,7±0,24	5,11±0,81*	5,16±0,7*	4,65±0,8*
ЛПНП	4,85±0,8	3,38±0,6*	3,29±0,5*	2,87±0,4*
ЛПОНП	0,76±0,04	0,5±0,01*	0,62±0,02*	0,54±0,04*
ЛПВП	1,09±0,04	1,22±0,21*	1,25±0,23*	1,24±0,25*
ТГ	1,68±0,02	1,3±0,4*	1,38±0,4*	1,25±0,3*
ИА	4,4±0,8	3,18±0,6*	3,1±0,28*	2,75±0,7*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3

Влияние медостатина в суточной дозе 20 мг на показатели липидного обмена у больных ИБС с комбинированной ГЛД

Показатели, ммоль/л	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ОХ	7,1±0,98	6,0±0,62*	6,59±0,6*	4,72±0,8*
ЛПНП	4,6±0,75	3,95±0,71*	3,79±0,5*	2,56±0,5*
ЛПОНП	1,4±0,28	0,9±0,1*	0,86±0,09*	0,81±0,06*
ЛПВП	1,1±0,2	1,15±0,3	1,25±0,4	1,35±0,6*
ТГ	2,8±1,5	2,0±0,8*	1,91±0,6*	1,8±0,2*
ИА	5,45±1,0	4,21±0,9*	3,72±0,5*	2,49±0,4*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Как видно из таблицы 2, медостатин в суточной дозе 20 мг после приема в течение 1 месяца у больных с ИБС с изолированной ГХС оказывает выраженный гиполипидемический эффект. Уровень ОХ снизился на 23,7%, ЛПНП — на 30,3%, ЛПОНП — на 34,2%, ТГ — на 22,6%. Содержание ЛПВП возросло на 11,9%.

В группе больных ИБС с комбинированной ГЛД медостатин в суточной дозе 20 мг также оказал гиполипидемический эффект. Содержание ОХ снизилось на 15,4%, ЛПНП — на 14,1%, ЛПОНП — на 35,7%, ТГ — на 28,5%. Уровень ЛПВП возрос на 4,5%.

В последующие месяцы сохранялась тенденция к снижению уровня липидов в

обеих группах пациентов. К концу 6 месяца у больных с изолированной ГХС содержание ОХ снизилось на 30,5%, ЛПНП — на 40,8%, ЛПОНП — на 28,9%, ТГ — на 25,5%, концентрация ЛПВП возросла на 13,7%.

В группе больных с комбинированной ГЛД к концу 6 месяца уровень ОХ снизился на 33,5%, ЛПНП — на 44,3%, ЛПОНП — на 42,1%, ТГ — на 35,7%. Содержание ЛПВП возросло на 26,3%.

Безопасность применения медостатина оценивалось по динамике содержания АСТ, АЛТ, КФК и некоторых других биохимических показателей. Данные мониторинга их уровня приведены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика некоторых биохимических показателей при применении медостатина у больных ИБС с разными типами дислипидемии до и после лечения

Показатель	Изолированная ГХС			Комбинированная ГЛД		
	исходно	1 месяц	6 месяцев	исходно	1 месяц	6 месяцев
АСТ, мккат/л	0,18±0,08	0,20±0,094	0,22±0,05	0,22±0,04	0,26±0,03	0,19±0,06
АЛТ, мккат/л	0,22±0,06	0,24±0,04	0,20±0,05	0,28±0,01	0,22±0,04	0,27±0,06
КФК, ед/л	90±68	79±35	80±38	92±60	71±34	84±29
Креатинин, ммоль/л	0,088±0,01	0,090±0,03	0,089±0,06	0,98±0,04	0,100±0,02	0,099±0,06
Мочевая кислота, ммоль/л	0,32±0,04	0,36±0,04	0,28±0,09	0,36±0,08	0,34±0,07	0,27±0,05

Как видно из таблицы 4, не отмечено статистически достоверных различий в содержании печеночных трансаминаз, КФК, креатинина и мочевой кислоты. Количество больных, которые достигли целевых значений липидов в течение 6 месяцев лечения медостатином, приведено в таблице 5.

Данное исследование показало высокую эффективность медостатина в отно-

шении коррекции как изолированной ГХС, так и комбинированной ГЛД у больных ИБС. Целевые уровни ЛПНП, ТГ и ОХ были достигнуты примерно у одинакового количества больных. Препарат оказался неэффективным (снижение ОХ и ЛПНП менее 10% от исходного уровня) у 1 больного (4%) в группе с изолированной ГХС и у 2 (8%) — с комбинированной ГЛД.

Таблица 5

Достижение целевых уровней липидов через 6 месяцев у больных ИБС с разными типами дислипидемий при лечении медостатином в суточной дозе 20 мг

Показатель, ммоль/л	Изолированная ГХС, n = 25		Комбинированная ГЛД, n = 25	
	Абс.	%	Абс.	%
ОХ	14	56%	13	52%
ЛПНП	15	60%	14	56%
ЛПОНП	14	56%	15	60%
ЛПВП	16	64%	15	60%
ТГ	13	52%	12	48%
ИА	15	60%	14	56%

Препарат одинаково хорошо переносился в обеих группах больных. Не было отмечено никаких тяжелых побочных эффектов, а возникшие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (подташнивание, незначительная болезненность в эпигастрии) не требовали отмены препарата и прекращения лечения. Отсутствие серьезных побочных действий, возможно, связано с применением небольшой суточной дозы медостатина — 20 мг. Тем не менее, полученные результаты дают основание считать, что доза медостатина в 20 мг в сутки обладает высокой эффективностью для коррекции атерогенных дислипидемий у больных ИБС.

Выводы

1. Медостатин в суточной дозе 20 мг у больных ИБС как с изолированной ГХС, так и комбинированной ГЛП при приеме в течение 6 месяцев показал выраженную гиполипидемическую активность.

2. Медостатин можно назначать больным ИБС для коррекции как изолированной ГХС, так и комбинированной ГЛД.

3. Вне зависимости от типа атерогенной дислипидемии препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Перова, Н. В.* Нарушения липидного обмена, их динамика и коррекция: в кн. Кардиология. Руководство для врачей под рук. Р. Г. Оганова и И. Г. Фоминой. — М.: Медицина, 2004. — С. 54–101.

2. *Bradford, R. H.* Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin [Exel] Study: design and patient characteristics of a double-blind placebo-controlled study on patients with moderate hypercholesterolemia / R. H. Bradford [et al.] // *AM J Cardiol.* — 1990. — Vol. 66. — P. 44–55.

3. *Friedwald, W.* Estimation of the LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedwald, R. Levy, D. Fredricson // *Clin Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 49–502.

4. *Климов, А. М.* Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А. М. Климов, А. Д. Деев, Д. В. Шестов // *Кардиология.* — 1983. — № 10. — С. 82–83.

Поступила 30.11.2006

УДК 616–002.5–097

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

И. В. Карницкая, В. Н. Бондаренко, Е. В. Демидова

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

Туберкулез является самой серьезной инфекцией у ВИЧ-инфицированных и частой причиной их смерти. Подавляющее число больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфицирование и туберкулез) проживает на территории Гомельской области. Среди ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом очень велико количество осужденных, наркоманов, безработных. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чаще происходит при

обращении в лечебные учреждения с жалобами. Сочетание ВИЧ и туберкулеза характеризуется своеобразным течением заболевания с наличием как легочных, так и внелегочных поражений и тенденции к генерализации процесса.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, социальный статус, особенности клиники, методы выявления.

THE CHARACTERISTIC OF THE PATIENTS WITH THE HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

I. V. Karnitskaya, V. N. Bondarenko, E. V. Demidova

Gomel State Medical University
Gomel Regional Tubercular Clinical Hospital

The tuberculosis is the most serious infection at HIV-infection and often reason of their death. The overwhelming number of the patients with tuberculosis and HIV-infection lives in territory of the Gomel area. Among HIV-infection of the patients by a tuberculosis the quantity condemned, narcomaniacs, unemployed very greater. The revealing of a tuberculosis at HIV-infection more often occurs at the manipulation in medical establishments to the complaints. The combination HIV-infection and tuberculosis is characterized by original current of disease with presence both pulmonary and внелегочных of defeats and tendency to generalization of process.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, social status, features of clinic, methods of revealing.

Туберкулез у лиц, инфицированных ВИЧ, представляет собой эпидемию в эпидемии [2]. ВИЧ-инфекция относится к наиболее важным из факторов риска развития туберкулеза. Если опасность заболевания туберкулезом на протяжении всей жизни ВИЧ-отрицательных лиц колеблется от 5 до 10%, то у ВИЧ-положительных пациентов ежегодный риск развития выраженных форм составляет 8% [4]. Туберкулез является самой серьезной инфекцией у ВИЧ-инфицированных и частой причиной их смерти [3, 4, 6]. Современная неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфицированию способствует распространению туберкулеза и увеличивает риск заболевания туберкулезом для всего населения. Сочетание ВИЧ и туберкулеза характеризуется своеобразным течением заболевания с наличием как легочных, так и внелегочных поражений и тенденции к генерализации процесса [3, 4, 5]. Не только ВИЧ оказывает неблагоприятное влияние на течение туберкулеза, но и сам туберкулез способствует прогрессированию латентной ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа [3, 4, 5].

Быстрое распространение ВИЧ-инфекции среди больных наркоманией в Республике Беларусь, начиная с 1996 года, привело к увеличению случаев туберкулеза среди

данного контингента больных [1]. По официальным данным, подавляющее число больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфицирование и туберкулез) проживает на территории Гомельской области. Важность этой проблемы возросла за последние годы, что связано как с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в нашем регионе, так и со стремительным нарастанием масштабов ВИЧ-инфицирования. Так, на начало 2006 г. на учете с активным туберкулезом состояло 111 ВИЧ-инфицированных больных. А за 9 месяцев 2006 г. таких случаев зарегистрировано уже 124.

Целью настоящего исследования стало изучение контингента ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом и особенностей течения у них туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 193 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, получавших лечебно-диагностическую помощь в Гомельской областной туберкулезной клинической больнице в период 2004–2006 гг. Для сравнения взята группа ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом (142 человека).

Туберкулез диагностировали по клинко-рентгенологическим и микробиологическим данным. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавли-

вали на основании эпидемиологических и клинических данных, подтверждали обнаружением антител к ВИЧ методами иммуноферментного анализа и иммунного блотинга.

Были проанализированы социальные и эпидемиологические показатели (образование, трудовая деятельность, наличие семьи, пребывание в исправительно-трудовых учреждениях, вредные привычки, контакт с больными активным туберкулезом, путь инфицирования ВИЧ).

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Среди больных обеих групп преобладали мужчины (78,7±2,9% — в 1 группе и 71,4±3,8% — во 2 группе). Различия между сопоставляемыми группами недостоверны.

По возрасту больные распределились следующим образом: до 20 лет в 1 группе было всего 0,5±0,5%, во 2 группе — 2,3±1,3% ($p < 0,05$); 21–30 лет — 26,9±3,2% и 16,7±3,1% соответственно; в 1 группе преобладали пациенты в возрасте 31–40 лет (60,1±3,5%), во 2 — этот показатель составил 26,3±3,7% ($p < 0,001$); 41–50 лет — 12,5±2,4% и 21,4±3,4% соответственно ($p < 0,05$); старше 51 года пациентов в 1 группе не было, во 2 группе — 33,4±4,0%. Таким образом, среди больных с сочетанной патологией преобладали пациенты в возрасте 31–40 лет, а среди ВИЧ-отрицательных — старше 51 года.

Анализ социального статуса показал, что среди больных с сочетанной патологией преобладают городские жители (74,6 ± 3,1%). Во 2 группе этот показатель составил 40,5±4,1% ($p < 0,001$). В 1 группе безработными были 71,0±3,3% больных, во 2 группе — 47,6±4,2% ($p < 0,001$). Не имели семьи 77,7±3,0% больных 1 группы и 57,1±4,2% больных 2 группы ($p < 0,05$). Страдали наркозависимостью 80,3±2,9% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, во 2 группе больных с этой проблемой не выявлено. Злоупотребление алкоголем отмечено у 78,2 ± 3,0% больных 1 группы и у 61,9±4,1% больных 2 группы (различия недостоверны). Подавляющее число больных в обеих группах составили лица со средним и средне-специальным образованием — 95,8 ± 2,1% и 92,8±2,3% соответственно; высшее образование всего у 2,7±1,2% и 4,8±1,8%; у остальных (1,5±0,9% и 2,4±1,3%) — начальная школа. В местах лишения свободы ранее

находились 48,7±3,6% больных 1 группы и 19,0±3,3% больных 2 группы ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, что социальный статус больных с сочетанием ВИЧ-инфицирования и туберкулеза значительно ниже, чем больных туберкулезом ВИЧ-отрицательных.

Контакт с больными в семье отмечали 7,8±1,9% больных 1 группы и 21,4±3,4% больных 2 группы.

Как показал анализ путей передачи ВИЧ-инфекции у больных с сочетанной патологией, в 79,3±2,9% случаях заражение ВИЧ наступило парентеральным путем при введении наркотиков, в 10,4±2,2% — половым путем и у остальных — 10,4±2,2% путь заражения установить не удалось.

У 17,1±2,7% больных ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в противотуберкулезном учреждении одновременно с туберкулезом. Проявлением развернутой клиники СПИДа туберкулез выступил у 11,9 ± 2,3% больных.

Основной сопутствующей патологией у больных 1 группы были гепатиты В и С — они отмечались у 47,6±3,4% больных, из них у 42,5±3,6% зарегистрирован гепатит С. В 7,8 ± 1,9% случаев отмечено сочетание гепатита В и С, т. е. инфекции, заражение которыми происходит так же, как и ВИЧ-инфекцией — при внутривенном введении наркотиков или половым путем. Среди других заболеваний у пациентов 1 группы преобладали хронические заболевания ЖКТ и ЛОР-органов (46,1±3,6% и 29,±3,3%), ХНЗЛ — 12,5±2,4%, сахарный диабет — 1,5±0,9%.

Во второй группе больных вирусные гепатиты диагностированы не были. Другая сопутствующая патология встречается значительно реже, чем в 1 группе (заболевания ЖКТ — 16,7±3,1%, ЛОР-органов — 23,8±3,6%, ХНЗЛ — 16,7±3,1%, сахарный диабет — 4,8±1,8%, принимали глюкокортикостероиды — 7,1±2,6%).

Из проявлений ВИЧ-инфекции регистрировали, главным образом, персистирующую генерализованную лимфоаденопатию (72,5%), из вторичных заболеваний: кандидоз — 64,6%, опиходерматомикоз — 21,0%, простой герпес — 7,8%. Вторичные заболевания в СПИД-индикаторной форме у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (саркома Капоши, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония) констатированы в единичных случаях.

При анализе методов выявления туберкулеза установлено, что 87,9±2,3% больных 1 группы выявлены при обращении в лечебные учреждения с различными жалобами и всего 12,1±2,3% больных — флюорографическим методом. Во второй группе при обращении выявлено 23,8±3,6% пациентов ($p < 0,001$).

Установлено, что у 33,8±4,1% больных 1 группы от момента появления жа-

лоб до обращения в лечебные учреждения за медицинской помощью прошло более 1 месяца. Во 2 группе этот показатель составил 7,1 ± 2,2%. В нетуберкулезных стационарах более 2 недель лечились 27,1 ± 3,9% больных 1 группы и 15,4±3,0% больных 2 группы.

Распределение больных по клиническим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая структура туберкулеза

Форма туберкулеза	1 группа, n = 193, %	2 группа, n = 142, %
Очаговый туберкулез легких	12,1±2,8	11,9±2,7
Инfiltrативный туберкулез легких	33,6±4,0	50,0±4,2
Диссеминированный туберкулез легких	13,6±3,0	21,4±3,4
Милиарный туберкулез	12,1±2,8	—
Туберкулема	2,1±1,2	2,4±1,3
Фиброзно-кавернозный туберкулез	7,1±2,4	11,9±2,7
Туберкулезный плеврит	7,9±2,3	—
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2,1±1,2	—
Казеозная пневмония	3,7±1,6	2,4±1,3
Другие формы	5,7±2,0	—

Преобладающими формами туберкулеза в обеих группах являются инfiltrативный туберкулез легких (33,0 ± 4,0% и 50,0 ± 4,2%), диссеминированный туберкулез (13,6 ± 3,0% и 21,4 ± 3,4%) и очаговый туберкулез (12,1 ± 2,8% и 11,9 ± 2,7%). Одинаково часто в исследуемых группах встречаются туберкулемы (2,1 ± 1,2% и 2,4 ± 1,3%) и казеозная пневмония (3,7±1,6% и 2,4 ± 1,3%). Фиброзно-кавернозный туберкулез сформировался у 7,1 ± 2,4% больных 1 группы и у 11,9 ± 2,7% больных 2 группы. В 1 группе у 12,1 ± 2,8% больных диагностирован милиарный туберкулез, у 7,9±2,3% — туберкулезный плеврит, у 2,1±1,2% — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. У больных 2 группы эти формы не встречались.

Сочетание клинических форм туберкулеза с поражением внутригрудных лимфатических узлов отмечено у 15,0±3,0% больных 1 группы и не встречается во 2 группе. Наличие фазы распада зарегистрировано у 40,0 ± 4,1% больных 1 группы и 64,3±4,0% 2 группы. Бактериовыделение обнаружено у 61,3 ± 4,1% и 57,1±4,2% пациентов соответственно. Одинаково часто в исследуемых группах встречается лекарственная устойчи-

вость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (29,3±3,8% и 28,9±3,8%). При этом первичная лекарственная устойчивость чаще обнаруживается у пациентов 1 группы (9,3±2,5% и 2,4±1,3%).

Осложнения туберкулезного процесса достоверно чаще возникают у больных 1 группы (плеврит — 20,7 ± 3,4%, менингит — 9,3 ± 2,5%, поражение мезентериальных лимфатических узлов — 11,4 ± 2,7%). У больных 2 группы в 2,4 ± 1,3% случаев развился менингит, в 2,4 ± 1,3% — казеозная пневмония.

Таким образом, в связи с выраженным иммунодефицитом Т-клеточного звена туберкулез у ВИЧ-инфицированных приобретает черты первичных форм с поражением лимфатической системы, серозных оболочек, гематогенной диссеминацией процесса.

Положительный эффект на фоне противотуберкулезного лечения достигнут у 32,2 ± 4,1% пациентов 1 группы и у 38,0 ± 4,1% 2 группы. Выписаны за нарушение лечебного режима 35,3 ± 4,1% и 28,6% пациентов соответственно. Отказались от лечения 4,8 ± 1,8% больных 2–1 группы.

Заключение

1. Социальный статус больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза значительно ниже, чем больных туберкулезом ВИЧ-отрицательных.

2. Основной сопутствующей патологией у пациентов ВИЧ-инфицированных являются гепатиты В и С, хронические заболевания ЖКТ и ЛОР-органов.

3. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чаще происходит при обращении в лечебные учреждения с жалобами.

4. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных протекает тяжелее, чем у ВИЧ-отрицательных: часто поражение лимфатической системы, осложнения, гематогенная диссеминация, смертельный исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в пенитенциарных учреждениях республики / П. С. Кри-

вонос [и др.] // Вестник пенитенциарной медицины. — 2002. — № 1(3) — С. 24–33.

2. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. / В.В. Покровский [и др.] ; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2003. — 488 с.

3. *Карачунский, М. А.* Туберкулез при ВИЧ-инфекции / М. А. Карачунский // Пробл. туб. — 2000. — № 1. — С. 47–51.

4. Туберкулез: патогенез, защита, контроль / под ред. Б. Р. Блума; пер. с англ. М. А. Карачунского. — М. : Медицина, 2002. — 678 с.

5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А.Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.

6. *Фролова, О. П.* Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клиничко-морфологические и эпидемиологические аспекты / О. П. Фролова // Пробл. туб. — 2002. — № 4. — С. 30–33.

Поступила 20.11.2006

УДК 615.281.8:616.9

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
«ТИМАЗИД + ХИВИД + ВИРАСЕПТ» У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, М. Э. Терешкова, Е. П. Казначеева

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты применения взрослыми и детьми первичной схемы антиретровирусной терапии «тимазид + хивид + вирасепт». Также показано неудобство приема схемы, ее минимальная токсичность, вирусологическая и иммунологическая неэффективность через 12 месяцев у большинства пациентов.

Ключевые слова: высокоактивная антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, вирусологическая эффективность, иммунологическая эффективность.

**THE RESULTS OF THE FIRST SCHEME OF ANTIRETROVIRAL THERAPY
«TIMAZID+ HIVID + VIRACEPT» IMPLEMENTATION BY ADULTS AND CHILDREN**

E. I. Kozorez, S. V. Zhavoronok, M. E. Tereshkova, E. P. Kaznacheeva

Gomel State Medical University

In the task are introduced the results of the first scheme of antiretroviral therapy «Timazid+ Hivid + Viracept» implementation by adults and children. Also is showed the inconvenience of the scheme using by bigger quantity of patients, its minimum toxicity, virological and immunological efficiency after 12 months.

Key words: highly active antiretroviral therapy, HIV-infection, immunological efficiency, virological efficiency.

Введение

После 1983 г., когда был открыт возбудитель ВИЧ-инфекции, начались поиски препаратов, способных подавлять репли-

кацию вируса иммунодефицита человека. Начиная с 1987 г. и в течение нескольких последующих лет единственным препаратом для лечения больных был азидотими-

дин (ZDV, тимазид), который относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ. Применение ZDV улучшало качество жизни больных, снижало вероятность смерти и частоту возникновения оппортунистических заболеваний. В то же время клинические наблюдения показали, что вследствие появления штаммов ВИЧ, резистентных к ZDV, монотерапия тимазидом чаще оказывалась эффективной не более 2 лет. Поэтому уже в начале 1990-х годов возникла необходимость в создании новых лекарственных средств, которые бы позволили решить проблему резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Такие лекарства были разработаны и внедрены в практику [1, 4].

Наряду с хивидом (DDC), ламивудином (ЗТС), абакавиром (ABC), диданозином (DDI) и другими препаратами группы НИОТ ВИЧ в настоящее время широко используются и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ, такие как невирапин, далавердин, эфавиренц.

Кроме того, начиная с 1997 г. в клинической практике широко применяются препараты из группы ингибиторов протеазы ВИЧ. Это — индинавир, саквинавир, ритонавир, нельфинавир и др. А в марте 2003 года на рынке антиретровирусных препаратов появился энфувиртид, являющийся представителем нового класса — ингибиторов слияния.

В настоящее время монотерапия известными антиретровирусными препаратами для лечения больных ВИЧ-инфекцией не используется. Практикуется одновременное назначение 3 и более препаратов — высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Одновременное назначение трех НИОТ, двух НИОТ и либо ИП, либо ННИОТ оказывает воздействие на разные участки жизненного цикла вируса и в значительной степени снижает его жизнеспособность. Лишь использование ВААРТ позволяет полностью подавить репликацию ВИЧ и снизить уровень РНК ВИЧ крови до неопределяемого уровня у абсолютного большинства больных. В то же время с увеличением количества применяемых антиретровирусных препаратов и схем лечения увеличивается частота побочных эффектов при их сочетании. Сохраняется и основная проблема антиретровирусной терапии —

возникновение и преодоление резистентности ВИЧ к используемым лекарствам [1, 4].

Ведущий принцип, которым следует руководствоваться при выборе схемы начальной терапии, лучше всего формулируется так: «необходимо подобрать такую схему лечения, чтобы она была заведомо эффективной по всем параметрам». Начальная схема антиретровирусной терапии должна подавлять репликацию вируса, быть максимально простой для соблюдения и минимально токсичной. Считается, что эффективность схемы оптимальна, если уровень РНК ВИЧ-1 в плазме крови на фоне терапии удерживается ниже 50 копий/мл. Несмотря на то, что эта величина исходно отражала предел чувствительности количественных диагностических методик, впоследствии была доказана ее объективная диагностическая значимость: достижение этого уровня обеспечивает длительную супрессию репликации вируса [6].

В Гомельской области высокоактивная антиретровирусная терапия начала применяться с 2003 года со схемы «тимазид (НИОТ) + хивид (НИОТ) + вирасепт (ИП)». Вирасепт произведен фирмой «Hoffman-La Roche», хивид — фирмой «Hoffman-La Roche» (далее у взрослых был заменен на белорусский замицит), тимазид — российской ассоциация «АЗТ» (также использовался ретровир и зидовудин фирмы «GlaxoWellcome»).

Целью настоящей работы явился анализ эффективности начальной схемы антиретровирусной терапии «тимазид + хивид + вирасепт» в лечении ВИЧ-инфицированных больных Гомельской области в современных условиях.

Материалы и методы

Комбинация «тимазид + хивид + вирасепт» была первоначальной антиретровирусной схемой у 26 взрослых и 17 детей.

Из 26 взрослых 1 пациент отказался от дальнейшего лечения через 2 недели из-за тяжести приема, 1 — через месяц из-за развития высокой активности хронического вирусного гепатита С; 2 умерли через месяц от начала лечения (находились на стадии С3 с абсолютным содержанием CD4-клеток в мкл менее 50).

По возрасту на момент начала ВААРТ дети были распределены по следующим группам: 0–1 года — 2 ребенка (8,4%), 1–5 лет — 16 (66,6%), 6–12 лет — 6 (25%). В соответ-

ствии с классификацией ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет, предложенной CDC (США) в 1994 году, на начало терапии в стадии А3 находилось 2 детей, В2 — 4, В3 — 10, С2 — 1 и С3 — 7. Для каждого ребенка были рекомендованы индивидуальные схемы приема антиретровирусных препаратов с учетом особенностей их применения. Инфицированные взрослые были разделены по следующим возрастным группам: 15–19 лет — 1 пациент (3,85%), 20–29 лет — 12 (46,16%), 30–39 лет — 11 (42,31%), 40 лет и старше — 2 (7,68%). В соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции у взрослых, предложенной CDC (США) в 1993 году, на начало терапии в стадии А2 находился 1 взрослый пациент, А3 — 2, В1 — 1, В2 — 4, В3 — 7, С1 — 1, С2 — 1 и С3 — 9.

У взрослых суточная доза составляла 18 таблеток за 6 приемов. Детские дозы рассчитывались по массе и площади тела. При всей сложности схемы у большинства больных была высокая приверженность к терапии.

Показанием к началу ВААРТ явились либо клинические симптомы СПИДа, либо выраженная иммуносупрессия (менее 15%), либо высокий уровень вирусной нагрузки (более 80000–100000). Эффективность антиретровирусной терапии оценивалась согласно принятым стандартам на основании клинических, иммунологических и (или) вирусологических критериев. Иммунологическая эффективность определялась согласно рекомендациям МЗ РБ 2004 года и ВОЗ — 2003 года, уровень CD4-клеток в плазме крови измерялся непосредственно перед началом антиретровирусной терапии и каждые 6 месяцев (большая часть через 4–8 и 16–24 недели от начала ВААРТ, в последующем — каждые 3–4 месяца в процессе лечения) [2, 3, 5]. Уровень CD4-клеток определялся на аппарате FACScan с использованием моноклональных антител CD3+CD4+. Вирусологическая эффективность — до терапии, после 8–12 недель и 4–6 месяцев от ее начала, в последующем — постоянно, с интервалом 3–6 месяцев. Вирусная нагрузка определялась с помощью тест-систем «Amplivor HIV-1 Monitor v. 1.5», фирма-производитель «Roche» (динамический диапазон — 400–750 000 копий РНК/мл).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Micro-

soft Excel 2000, а также пакета статистического анализа данных STATISTICA v.5.0. Применялся метод вариационной статистики Фишера-Стьюдента, статистически значимой считалась 95-процентная вероятность различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство жалоб, предъявленных больными в процессе лечения по этой схеме, были связаны с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, тяжести в эпигастриальной области. Обычно интенсивность этих явлений была невысока и в течение 2–4 недель они исчезали. Кроме того, у одного больного (ребенок в возрасте 1 года) развилась тяжелая анемия, у 8 — анемия легкой степени тяжести. У 1 пациента терапия осложнилась появлением лихорадки, желтухи и высокой активности трансаминаз (начинал на фоне хронического вирусного гепатита С (aHCV core +, aHCV NS +) с переходом в цирроз с умеренной биохимической активностью — терапия была отменена), у одного — острым панкреатитом, у одного — нейропатией. В уровне холестерина и β -ЛП не было обнаружено каких-либо изменений.

У всех исследованных больных в течение 12 месяцев наблюдался клинический эффект антиретровирусной терапии. В период наблюдения он характеризовался отсутствием прогрессирования заболевания, рецидивов оппортунистических инфекций. Дети начали расти, улучшилось их психомоторное развитие, через 1–2 месяца у всех у них уменьшились размеры лимфатических узлов, печени и селезенки. Однако через 12–24 мес приема стали определяться клинические признаки неэффективности лечения: потеря прибавки массы тела, появление и прогрессирование неврологических расстройств, появление новых и рецидивирование имеющихся оппортунистических заболеваний.

Учитывая разное количество абсолютного числа CD4-клеток в зависимости от возраста, были отдельно рассмотрены эффективность схемы у детей до 1 года, от 1 до 5 лет, старше 5 лет.

В возрасте до одного года начали получать лечение двое пациентов на стадии С3. При этом их вирусная нагрузка составляла более 1000000 копий РНК ВИЧ/мл до

терапии (при рождении обычно она составляет менее 10000 мл^{-1} и затем, в течение двух месяцев, медленно растет до 100000 мл^{-1} , снижаясь к 4–5 годам [3, 4]), через 6 месяцев лечения она снизилась до 21000 копий/мл, а через 12 месяцев поднялась до 3532989,5 копий/мл. За 18 месяцев у этих больных наблюдался подъем CD4-клеток и в абсолютном значении (от 257,32 клеток в мкл до терапии и до 1591,275 через 12 месяцев), и в процентах (от 10,5% до терапии до 16% через 12 месяцев). В данном случае наблюдался вирусологический критерий не-

эффективности используемой схемы в виде отсутствия неопределяемого уровня РНК ВИЧ после 6 месяцев ВААРТ и повторного повышения уровня РНК ВИЧ у детей, развивших весомый ответ по снижению РНК ВИЧ. У обоих больных в течение 12 месяцев наблюдалась клиническая и иммунологическая эффективность терапии.

Десять пациентов начали терапию в возрасте от 2 до 5 лет. Динамика CD4-клеток в абсолютном количестве и в процентах у этих детей представлена в таблице 1, динамика вирусной нагрузки — в таблице 2.

Таблица 1

Динамика CD4-клеток на фоне ВААРТ у детей, начавших терапию в возрасте от 2 до 5 лет (n = 10)

Длительность терапии	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	% CD4-клеток
До терапии	562,32±90,60	18,55±2,65
1 мес	580,36±94,32	23,34±2,29
6 мес	619,49±177,8	18,33±2,29
12 мес	1139,49±497,12	23,5±3,52
15 мес	889,41±193,83	30,5±3,33

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки на фоне ВААРТ у детей, начавших терапию в возрасте от 2 до 5 лет (n = 10)

Длительность терапии	Вирусная нагрузка
До терапии	276861±204901
3 мес	232886±230801
9 мес	96245±82859
12 мес	24594±16215

Начальная вирусная нагрузка варьировала у детей от 2159 (терапия назначена по клиническим показаниям — генерализованная цитомегаловирусная инфекция) до 1 648 551 РНК ВИЧ копий в мл. Лишь у одного ребенка через 3 месяца ВААРТ вирусная нагрузка составляла менее 500 копий/мл (до терапии она была 306366), но после снижения приверженности к терапии она увеличилась до 35000. У двоих — через 24 месяца процент CD4-клеток был 15,5 при начальных 10. У всех этих пациентов присутствовала клиническая эффектив-

ность на фоне вирусологической неэффективности. Достоверно значимых отличий в абсолютном числе и в процентах CD4-клеток в процессе терапии не было выявлено.

Пятеро пациентов начали терапию в возрасте старше 5 лет. У этой группы в течение 12 месяцев отмечалась клиническая и иммунологическая эффективность. Вирусная нагрузка через 12–15 месяцев варьировала от 14165 до 1105000 копий РНК ВИЧ в мл. Динамика CD4-клеток в абсолютном количестве и в процентах у этих детей представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Динамика CD4-клеток на фоне ВААРТ у детей,
начавших терапию в возрасте старше 5 лет (n = 5)**

Длительность терапии	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	% CD4-клеток
До терапии	110,51±38,16	5,94±1,72
1 мес	247,14±91,67	9±2,88
6 мес	418,96±155,04	10,75±0,47* (p = 0,006734)
9 мес	400,19±43,69	16,66±2,18* (p = 0,022547)
12 мес	596,79±346,51	18,34±5,2

Взрослые также были разделены на 3 группы в зависимости от абсолютного числа CD4-клеток на начало лечения: менее 200 клеток в мкл, от 200 до 500, более 500.

Большинство пациентов, взятых на лечение, составили группу с числом CD4-лимфоцитов менее 200. У 12 больных наблюдалась клиническая эффективность: не было рецидивов оппортунистических инфекций (у одного больного прекратился рост элементов саркомы Капоши на коже), прекратилось персистирование орофарингеального кандидоза и прогрессирование

ВИЧ-энцефалопатии. Абсолютное число CD4-клеток в мкл до терапии варьировало от 24,5 до 179, а вирусной нагрузки — от 80000 до 6.183.000 копий в мл. Только у 1 пациента из 12 через 6 месяцев ВААРТ ВН была менее 500 копий в мл, но к 12 месяцам ВААРТ она поднялась до 800 копий в мл. При существенной тенденции к приросту CD4-лимфоцитов достоверного повышения клеток не было выявлено. Динамика CD4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень CD4 составил менее 200 клеток, представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Динамика CD4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых,
начавших терапию с CD4-клетками менее 200 клеток (n = 12)**

	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	ВН
До терапии	128,28±15,12	97238,67±56409,36
1 мес	231,86±49,35	—
3 мес	278,8±85,7	43442±32938,44
6 мес	304,92±88,34	8415,37±4909,37
9 мес	202,69±44,63	76697,5±68809,19
12 мес	299,78±76,09	28275,8±13923,47

Шестеро пациентов начали терапию с абсолютным числом CD4-клеток от 200 до 500. Решающим фактором в назначении этим пациентам терапии стал высокий уровень вирусной нагрузки (от 373 454 до 1 732 630). При этом только у одного из них ВН к 12 месяцам ВААРТ была менее 500 в мл. Динамика CD4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень CD4 составил от 200 до 500 клеток в мкл, представлена в таблице 5. У всех этих пациентов также отмечалась вирусологическая и иммунологическая неэффективность.

Четверо пациентов начали антиретровирусную терапию без иммуносупрессии, но с

высокой ВН (от 487207 до 3 179630 копий РНК в мл). У этих пациентов, напротив, наблюдалась тенденция к снижению абсолютного числа CD4-клеток, а вирусная нагрузка хоть и снижалась к 3–6 месяцам ВААРТ, но не исчезала к 12 месяцам лечения. У 1 пациента при начальной ВН 487000 копий РНК в мл и сохранении через 12 месяцев 10000 копий РНК в мл через 15 месяцев она составила 500 копий при снижении CD4 с 654 клеток в начале лечения до 520 через 15 месяцев. Динамика CD4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень CD4 был более 500 клеток в мкл, представлена в таблице 6.

Таблица 5

Динамика CD4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых, начавших терапию с CD4- клетками от 200 до 500 клеток (n = 6)

	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	ВН
До терапии	294,28±28,08	647187,5±285585,9
1 мес	332,01±17,29	—
3 мес	352,3±17,35	69347,25±61201,72
6 мес	316,32±17,17	11789,67±10355,61
9 мес	437,89±113,91	13191±2197,68
12 мес	398,8±62,2	14225±7995,16

Таблица 6

Динамика CD4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых, начавших терапию с CD4- клетками более 500 клеток (n = 4)

	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	ВН
До терапии	673,5±45,69	335628,5±207762
1 мес	622,42±144,65	—
6 мес	458,98±122,46	—
9 мес	586,43±99,18	144785±83515,84
12 мес	452,3±109,3	6539±3032

Выводы

Схема «тимазид + хивид + вирасепт» является минимально токсичной, тяжелой в соблюдении правильного приема. У всех взрослых и детей, получавших схему «тимазид + хивид + вирасепт», наблюдалась клиническая тенденция к иммунологической эффективности на фоне вирусологической неэффективности. Учитывая снижение вирусной нагрузки к 6 месяцам менее 2 log, сохранение и даже повышение ВН к 12 месяцам выше первоначального уровня к 12 месяцам от начала приема, схема является относительно эффективной (только у 3 взрослых спустя 12–15 месяцев не потребовалось изменение схемы). Схема не рекомендована в качестве 1-го уровня терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение

При назначении терапии по вирусной нагрузке главным показателем эффективности является вирусологический критерий, а при назначении по иммуносупрессии — иммунологический критерий. Сохранение высокой вирусной нагрузки предрасполагает к возникновению резистентности к препаратам схемы и развитию перекрестной резистентности к препаратам группы, а следовательно, к неэффективности последующих схем. Определение резистентности позволило бы разумно подходить к замене отдельных препаратов, не меняя схему лечения в целом, и сохранять возможность выбора антиретрови-

русных препаратов для лечения в будущем. Таким образом, наилучшим является определение генотипической или фенотипической резистентности вируса к препаратам до терапии (учитывая профилактический прием тимазида матерью и ребенком) и при смене терапии в случае неэффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В.В. Покровского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
2. Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению): утв. МЗ РБ 13.05.05. — Мн.: Белсэнс, 2005. — 77 с.
3. Антиретровирусная терапия у детей: пособие для практических врачей / А. А. Ключарева [и др.]. — Мн.: БелМАПО, 2004. — 48 с.
4. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
5. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков: утв. МЗ РБ 25.03.05. — Мн.: Белсэнс, 2005. — 130 с.
6. Deeks, S. G. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia / S.G. Deeks [et al] // AIDS. — 2002. — № 16. — P. 201–207.

Поступила 20.11.2006

УДК 616–002.5–008.4–056.2

**ГИПЕРЕГИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТУБЕРКУЛИНУ
КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ****И. В. Карницкая****Гомельский государственный медицинский университет**

Туберкулинодиагностика является основным методом выявления туберкулеза у детей и подростков. При массовой туберкулинодиагностике туберкулиновые пробы позволяют выявить детей группы риска, которым проводится химиопрофилактика. Риск заболевания у давно инфицированных (более 2 лет) с гиперергией детей в 8–10 раз больше, по сравнению с детьми, имеющими нормергические реакции. С увеличением числа факторов риска возникновения туберкулеза у ребенка повышается интенсивность туберкулиновой чувствительности, что отражается на средних размерах инфильтратов на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л и на частоте гиперергических реакций.

Ключевые слова: туберкулез, дети, туберкулиновые пробы, гиперергическая реакция, факторы риска.

**HYPERERGY SENSITIVITY TO TUBERCULIN AS A RISK FACTOR
OF OCCURRENCE PULMONARY TUBERCULOSIS AT CHILDREN****I. V. Karnitskaya****Gomel State Medical University**

Tuberculin skin test Mantoux is the basic method of revealing of a tuberculosis at children and teenagers. At mass tuberculin skin test Mantoux allow to reveal children of group of risk. Risk of disease at for a long time infection (more than 2 years) with hyperergy of children at 8–10 times more, in comparison with children having normergy reactions. With increase of number of risk factors of occurrence of a tuberculosis at the child the intensity tuberculin of sensitivity raises, that is reflected in the average sizes infiltrates on test Mantoux with 2TE PPD-L and on frequency hyperergy of reactions.

Key words: tuberculosis, children, tuberculin skin test Mantoux, hyperergy reaction, risk factors.

Особенностью современной эпидемиологической ситуации по детскому туберкулезу является рост числа заболевших, преимущественно, из групп риска. Группа риска по инфицированию и заболеванию туберкулезом — это дети, имеющие один или несколько факторов, которые определяют высокую вероятность инфицирования и заболевания туберкулезом [1].

В современных условиях наибольший удельный вес среди детей, наблюдающихся в противотуберкулезных диспансерах, составляют лица, инфицированные микобактериями туберкулеза [4]. Инфицированные дети образуют многочисленную группу риска для реактивации туберкулезного процесса в будущем [3, 5, 6, 7]. Если для взрослого человека риск заболевания

после инфицирования микобактериями туберкулеза составляет 5–10%, то для ребенка 5 лет — 25%, а для детей, контактировавших с инфекцией на 1 году жизни, вероятность развития туберкулеза достигает 100% [5]. Риск заболевания у впервые инфицированных в первые 1–2 года составляет 4–5% и возрастает при развитии гиперергической чувствительности к туберкулину [2, 7]. Риск заболевания у давно инфицированных (более 2 лет) с гиперергическими туберкулиновыми пробами детей в 8–10 раз больше по сравнению с детьми, имеющими нормергические реакции [1]. Интенсивность и динамика туберкулиновой чувствительности при регулярном проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л имеет большое значение для выявления туберкулеза.

Целью настоящего исследования стало изучение туберкулиновой чувствительности у детей, больных туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили 2 группы детей: 296 человек, больных туберкулезом органов дыхания, и 301 здоровых лиц, инфицированных туберкулезом по результатам туберкулинодиагностики, без признаков заболевания. Все дети состояли на учете в противотуберкулезных учреждениях Гомельской области в период с 1996 по 2005 гг.

Анализируемые группы детей существенно не различались по полу, возрасту. В

обеих группах незначительно преобладали мальчики: $53,6 \pm 2,9\%$ среди больных и $51,4 \pm 3,0\%$ среди здоровых (различия недостоверны). Средний возраст больных составил $7,5 \pm 0,22$ лет, здоровых — $8,3 \pm 0,2$ лет ($p > 0,05$).

Для проведения туберкулинодиагностики использовали пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Оценка туберкулиновой чувствительности при взятии на диспансерный учет детей по поводу заболевания туберкулезом органов дыхания и инфицированности микобактериями туберкулеза отражена в таблице 1.

Таблица 1

Туберкулиновая чувствительность у детей

Чувствительность к туберкулину	Больные, n = 296		Здоровые, n = 301	
	абс.	%	абс.	%
Низкая нормергическая, 5–11мм	68	$23,0 \pm 2,4^{**}$	142	$47,2 \pm 2,9$
Высокая нормергическая, 12–16мм	109	$36,8 \pm 2,8$	105	$34,9 \pm 2,7$
Гиперергическая, 17мм и более	119	$40,2 \pm 2,9^{**}$	54	$17,9 \pm 2,2$
Средний размер пр. Манту с 2 ТЕ ППД-Л, мм ($M \pm m$)	$14,95 \pm 0,3$		$11,87 \pm 0,2$	

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

При выявлении туберкулеза органов дыхания у $40,2 \pm 2,9\%$ больных отмечалась гиперергическая чувствительность к туберкулину, у $36,8 \pm 2,8\%$ — высокая нормергическая и у $23,0 \pm 2,4\%$ — низкая нормергическая со средним размером папулы $14,95 \pm 0,3$ мм. В контрольной группе детей достоверно чаще ($p < 0,001$) определялась низкая нормергическая чувствительность к туберкулину ($47,2 \pm 2,9\%$) и достоверно реже ($p < 0,001$) — гиперергическая ($17,9 \pm 2,2\%$) со средним размером папулы $11,87 \pm 0,2$ мм.

Как известно, наличие неблагоприятных факторов повышает риск развития заболевания туберкулезом у детей. Выделяют следующие факторы риска: эпидемиологические (наличие контакта с больным туберкулезом, первичное инфицирование), медико-биологические (отягощенный преморбидный фон, дефекты противотуберкулезной вакцинации, выраженность реакции на туберкулин), социальные (неблагоприятные условия жизни) [3, 4, 5]. Мы проана-

лизировали интенсивность чувствительности к туберкулину у детей с туберкулезом органов дыхания в зависимости от наличия и количества факторов риска (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, с ростом числа факторов риска уменьшается число детей с нормергической чувствительностью к туберкулину и, наоборот, растет число лиц с гиперергической чувствительностью. У детей без факторов риска преобладала низкая и высокая нормергическая чувствительность к туберкулину ($36,0 \pm 10,0$ и $56,0 \pm 10,1\%$), при этом гиперергических реакций было $8,0 \pm 5,5\%$. Средний размер инфильтрата на пробу Манту составил $12,2 \pm 0,5$ мм.

При наличии 1 фактора риска у 43 детей средние размеры инфильтратов были $12,3 \pm 0,5$ мм, а гиперергия наблюдалась в $23,7 \pm 7,0\%$ случаев. При 2 факторах риска средние размеры папул возросли до $13,4 \pm 0,2$ мм, также как и частота гиперергических реакций — $29,2 \pm 4,8\%$. Наибольшие средние размеры инфильтратов отмечались при наличии 3–5 факторов риска. У 90 детей с 3 факторами

они были $15,0 \pm 0,2$ мм при наличии гиперергических реакций у $46,3 \pm 4,8\%$. У 78 больных, имеющих 4 и более факторов риска, отмечалась наибольшая частота гиперергических реакций — $51,7 \pm 5,7\%$, а средние размеры папул — $16,1 \pm 0,3$ мм. Таким образом, с

увеличением числа факторов риска развития туберкулеза повышается интенсивность туберкулиновой чувствительности, что отражается на средних размерах инфильтратов на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и на частоте гиперергических реакций.

Таблица 2

Чувствительность к туберкулину у больных туберкулезом детей в зависимости от количества факторов риска развития заболевания

Кол-во факторов риска	Всего детей	Чувствительность к туберкулину, %			Средний размер пр. Манту с 2 ТЕ ППД-Л, мм (M±m)
		низкая нормергическая, 5–11 мм	высокая нормергическая, 12–16 мм	гиперергическая, 17 мм и более	
нет	9	36,0±10,1	56,0±10,1	8,0±5,5	12,2±0,5
1	43	28,9±7,4	47,4±8,1	23,7±7,0	12,3±0,5
2	76	24,7±4,6	46,1±5,3	29,2±4,8	13,4±0,2
3	90	22,6±4,1	31,1±4,5	46,3±4,8	15,0±0,2
4 и более	78	16,5±3,8	31,8±5,3	51,7±5,7	16,1±0,3
Итого	296	23,2±2,3	37,8±2,6	39,0±2,6	14,9±0,3

Установлено, что гиперергическая чувствительность к туберкулину как изолированный фактор риска у больных детей не наблюдалась. Развитие туберкулеза у детей с гиперергической чувствительностью происходило при наличии дополнительных факторов. Сочетание 2 факторов наблюдалось у 22,6% больных, 3 — у 41,9%, 4 и более — у 35,5%. У детей с гиперергическими пробами повлияло на развитие заболевания наличие отягощенного преморбидного фона в 70,1% случаев, наличие контакта с больным туберкулезом — в 66,1%, социальных факторов — в 49,2%, отсутствие или некачественная вакцинация БЦЖ — в 26,6%. Сочетание первичного инфицирования с гиперергической чувствительностью к туберкулину отмечено у 14,6% больных детей.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

1. Средний размер пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных составляет $14,95 \pm 0,3$ мм, у здоровых — $11,8 \pm 0,2$ мм. Среди больных туберкулезом органов дыхания детей достоверно чаще отмечается гиперергическая чувствительность к туберкулину ($40,2 \pm 2,9\%$), чем среди здоровых детей ($17,9 \pm 2,2\%$).

2. С увеличением числа факторов риска у больного повышается интенсивность туберкулиновой чувствительности, что отражается на средних размерах инфильтра-

тов на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и на частоте гиперергических реакций.

3. В группе больных гиперергическая туберкулиновая чувствительность всегда сочеталась с другими факторами риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Группы риска заболевания туберкулезом детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики / Л. А. Митинская [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1996. — № 3. — С. 10–12.
2. Иванова, А. П. Оптимизация мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков в Республике Саха / А. П. Иванова, Н. М. Петрова // Проблемы туберкулеза. — 1997. — № 2. — С. 10–11.
3. Миллер, Ф. Дж. У. Туберкулез у детей / Ф. Дж. У. Миллер; пер. с англ. М. А. Карачунского. — М.: Медицина, 1984. — 296 с.
4. Митинская, Л. А. Факторы риска первичного инфицирования туберкулезом детей и подростков / Л. А. Митинская, Г. А. Куфакова // Проблемы туберкулеза. — 1990. — № 9. — С. 17–19.
5. Туберкулез как общепедиатрическая проблема / В. М. Делягин [и др.] // Лечащий врач. — 1999. — № 2–3. — С. 31–37.
6. Hilman, B. C. Pediatric tuberculosis: problems in diagnosis and issues in management / B. C. Hilman // J. La State Med. Soc. — 1998. — № 150(12). — P. 601–610.
7. Neurenberger, E. Latent tuberculosis infection / E. Neurenberger [et al] // Seminars in Resp. and Critic. — Care Med. — 2004. — Vol. 25, № 3. — P. 317–336.

Поступила 11.10.2006

УДК :616/995/132/8+616/3-089-06]:615.28

**ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АСКАРИДОЗА ОРГАНОВ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

Габиша Саиф Али

**Гомельский государственный медицинский университет
Госпиталь «Аль Наср», г. Ибб, Республика Йемен**

Проведен анализ лечения хирургических осложнений аскаридоза органов брюшной полости у 71 больного, оперированного в период с 2002 по 2005 годы в хирургическом отделении госпиталя «Аль-Наср» (г. Ибб, Республика Йемен). Во всех случаях хирургическое пособие дополнялось интраоперационным антипаразитарным медикаментозным лечением с применением жидкой лекарственной формы противоглистного препарата нового поколения альбендазол.

Ключевые слова: альбендазол, аскаридоз, хирургическое лечение.

**POSSIBILITY INTERNAL OPERATION CHEMOTHERAPY
SURGICAL COMPLICATION ASSCARISS**

Ghabisha Saif Ali

**Gomel State Medical University
Al-Nasr Hospital, Ibb City, Yemen**

There was performed the analysis was done for treating the surgical complication of ascariasis on 71 patients who had undergone operations from 2002 to 2005 at Surgery Department, Al-Nasr Hospital, Ibb City, Yemen. In all operations, the patients were prescribed Albendazol for treating Round Worm.

Key words: albendazol, ascaridosis, surgical treatment.

Введение

Аскаридоз — один из наиболее распространенных гельминтозов в Р. Йемен. Зараженность населения аскаридозом выявляется у 20% населения. Средний показатель заболеваемости составил 2100 на 100 000 населения, что создает серьезную проблему для здравоохранения этой республики [1].

Жизненный цикл и развитие аскарид

Согласно классическим представлениям, инвазионная личинка, попав в кишечник, освобождается от яичевых оболочек и далее, внедряясь при помощи зубовидного образования в стенку кишечника, проникает в кишечные вены и совершает сложную миграцию. Размер личинки 0,04–0,05 мм, ширина — 0,03–0,04.

Из кишечных вен личинки попадают в воротную вену, а через нее — в печень. Из печени — в печеночные вены и далее с током крови заносятся в нижнюю полую ве-

ну, а затем в правую половину сердца. Из сердца мигрирующие личинки попадают в легочную артерию и в капилляры легких, где активными буравящими движениями разрывают стенки капилляров и проникают в альвеолы, а затем в бронхиолы. Благодаря движению мерцательного эпителия бронхов и собственной активности личинки достигают трахеи. Через трахею личинки мигрируют (чаще по ночам) в глотку и попадают в ротовую полость, откуда часть из них удаляется со слюной и погибает на воздухе. Остальные же заглатываются со слюной и снова попадают в кишечник. Личинка, вновь попавшая в кишечник, созревает во взрослую особь. Одновременно в кишке могут паразитировать от одной до многих сотен аскарид. Продолжительность их жизни в организме человека обычно составляет около года. Однако в результате повторных заражений инвазия может длиться годами.

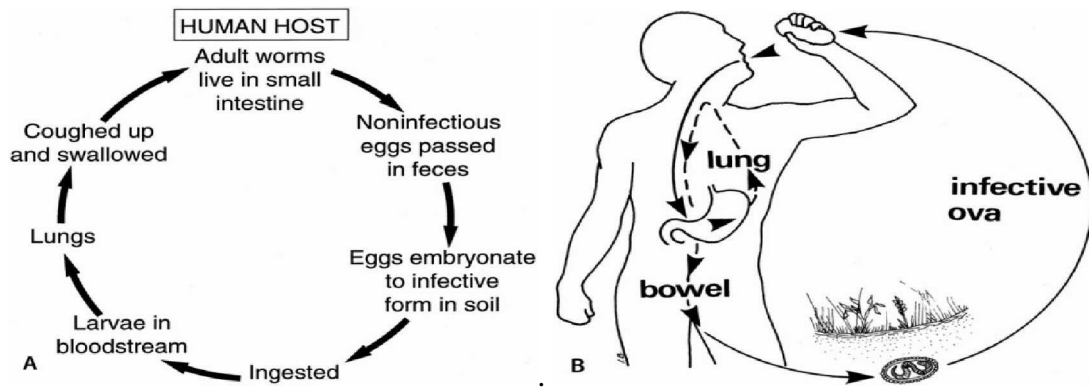


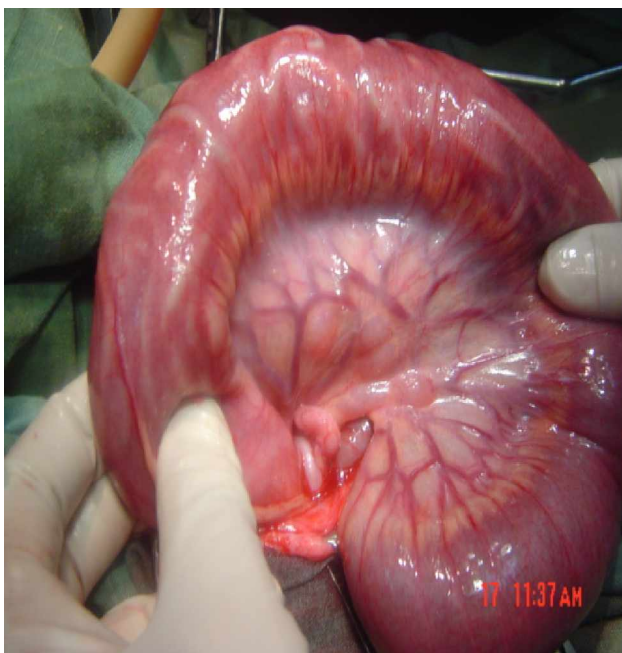
Рис. 1. Схема жизненного цикла развития аскарид (по R. A. Норе)

Аскаридоз вызывает следующие хирургические осложнения органов брюшной полости:

1. *Кишечная непроходимость*, ее спастическая и обтурационные формы. Кроме того, возможно развитие инвагинации и заворота кишечника.

Клиника: соответствует классическому описанию кишечной непроходимости, но сопровождается многократным отхождением глистов с рвотными массами и выраженным болевым синдромом: сильные приступы режущей или колющей боли возникают внезапно ночью, локализуются в зоне пупка и в правой подвздошной области, сопровождаются тошнотой, рвотой, не приносящей облегчение. Пальпация живота резко болезненна. На высоте приступа более можно пальпировать в брюшной области тесто-ватую плотно эластической консистенции подвижную или фиксированную опухоль диаметром от 7 до 20 см, пальпация которой провоцирует сильнейший приступ боли.

Заворот кишечника при аскаридозе — наиболее тяжелый вид кишечной непроходимости — может сопровождаться перфорацией аскаридами кишечной стенки и перемещением их в свободную брюшную полость, в результате чего развивается перитонит, формируются абсцессы и кишечные свищи.



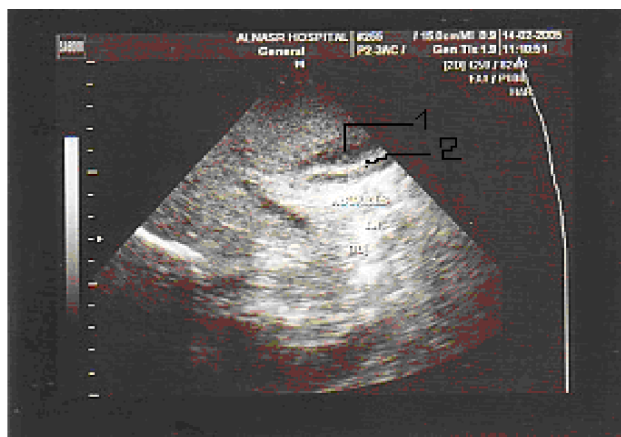
А

Б

Рис. 2. А — Клубок аскарид, обтурирующий просвет тонкой кишки
Б — Погибшие паразиты после интраоперационного введения жидкой лекарственной формы альбендазола

2. *Аскаридозный аппендицит*, при котором аскариды являются одним из этиологических факторов воспаления аппендикса

вследствие повреждения гельминтами слизистой оболочки червеобразного отростка с последующим внедрением инфекции.

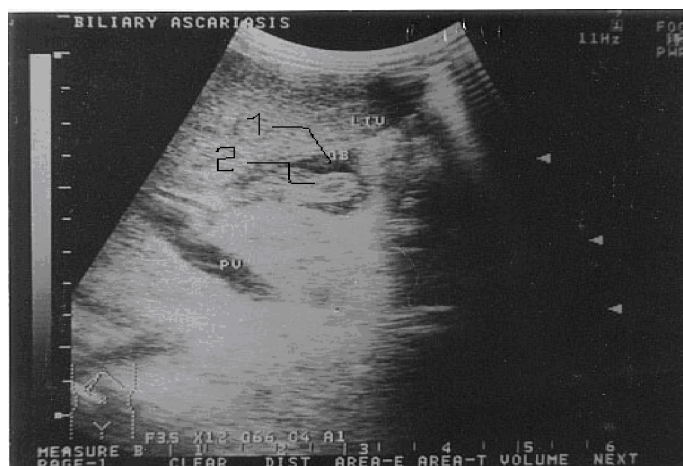


1. — Просвет червеобразного отростка. 2. — Аскаридоз в просвете отростка

Рис. 3. Ультрасонограмма червеобразного отростка

3. *Аскаридоз желчных путей*, особенно аскаридозные абсцессы печени, развивающиеся при попадании аскарид в желчевыводящие пути, ведут к тяжелым ос-

ложнениям кишечного аскаридоза: обтурационной желтухе, холангиту, гнойным воспалительным процессам в желчных пузырях и паренхиме печени.



1. — Просвет желчного пузыря. 2. — Аскаридоз в просвете пузыря

Рис. 4. Аскаридоз желчного пузыря

4. *Аскаридоз часто провоцирует резкое нарушение течения послеоперационного периода.* Введение лекарственных препаратов, попадание в желудок больного ингаляционных и наркотических веществ, парез или паралич кишечника после оперативного вмешательства, особенно на органах брюшной полости, улучшают условия существования паразита, что, в свою очередь, способствует усилению моторной активности аскарид, которые выделяются с

рвотой после наркозного сна, причем часть из них может попадать в дыхательные пути с последующей острой асфиксией либо на операционном столе, либо в раннем послеоперационном периоде, что требует экстренного пособия [3].

Существующая форма лекарственных препаратов (таблетки) не позволяет начинать антигельминтное лечение непосредственно во время оперативного лечения сразу после установления диагноза [2].

Принятая лечебная тактика предполагает медикаментозное воздействие на гельминты спустя 4–5, а то и до 7 суток (в зависимости от восстановления перистальтики от момента операции) и сопровождается тяжелым течением послеоперационного периода в результате усиления интоксикации, связанной с «оживлением» деятельности паразитов в условиях пареза кишечника. В связи с этим существует настоятельная необходимость разработки новой лекарственной формы антигельминтного препарата, которая может быть применена непосредственно во время хирургического вмешательства, сразу же после обнаружения паразитарного заболевания.

С целью интраоперационного применения антигельминтного лекарства при хирургических осложнениях аскаридоза нами разработана жидкая лекарственная форма наиболее эффективного противопаразитарного препарата альбендазол.

Последний относится к группе карбаматбензиметазолов, противопаразитарное действие которых обусловлено нарушением синтеза тубулярного белка микротубулярного аппарата клеток организма паразита, угнетением транспорта глюкозы и фумаратредуктазы, что в конечном итоге приводит к гибели гельминтов. Многочисленные экспериментальные и клинические испытания препарата установили его низкую токсичность, хорошую переносимость и высокую антигельминтную эффективность. Во всех случаях интраоперационного применения жидкой лекарственной формы препарата использовали дозировку введения альбендазола из расчета 15 мг на 1 кг веса больного [4].

Материалы и методы

Нами в течение 2003–2005 гг. в Р. Йемен Иббской области, в госпитале «Аль-

Наср» изучена эффективность интраоперационного применения жидкой формы альбендазола при лечении хирургических осложнений аскаридоза.

В обследованной группе, состоящей из 71 лица обоего пола в возрасте от 6 до 58 лет, с хирургическими осложнениями аскаридоза наблюдались:

1. Нахождение аскарид в полости живота (огнестрельное ранение), перфорация стенки кишки паразитом — 27 случаев.

2. Аскаридозная непроходимость кишечника — 24 случая.

3. Аскаридозный аппендицит — 10 случаев.

4. Обтурация желчных путей и желчного пузыря аскаридами — 10 случаев.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по полу и возрасту. Следует отметить, что хирургическим осложнениям глистной инвазии в большей степени подвергаются мужчины, чем женщины, в среднем соотношении 3,5:1.

Наиболее часто встречающиеся осложнения — нахождение аскарид в свободной брюшной полости после проникающих ранений живота (огнестрельных либо ножевых) или перфорации стенки кишки паразитом. В первом случае это объясняется национальными особенностями страны: свободное ношение огнестрельного оружия, традиционное салютование на торжественных обрядах, что ведет к значительному количеству случайных огнестрельных ранений живота. Поэтому такое осложнение характерно для мужчин в возрасте от 18 до 51 года. Во втором случае выход паразитов в свободную брюшную полость обусловлено перфорацией — патологическим изменением стенки кишки аскаридой вследствие предшествующих воспалительных изменений стенки полого органа, в котором располагаются гельминты.

Таблица 1

Хирургические осложнения аскаридоза	Количество больных	Пол		Возраст
		М	Ж	
Нахождение аскарид в полости живота	27	25	2	18–51
Аскаридозный аппендицит	10	6	4	14–30
Закупорка желчных путей	10	5	5	28–58
Аскаридозная непроходимость кишечника	24	15	9	7–50

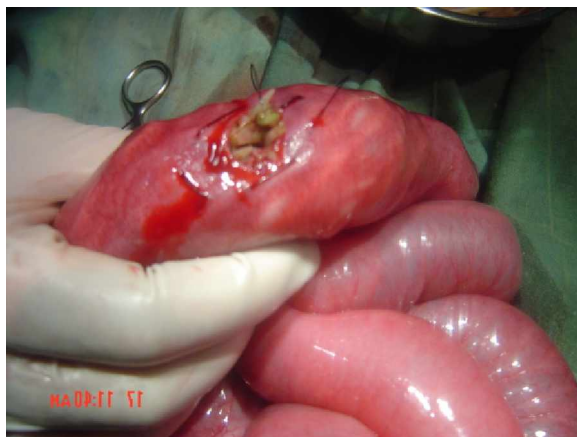


Рис. 5. Перфрация стенки тонкой кишки аскаридой

Вторую по численности группу хирургических осложнений (24 пациента) представляет острая кишечная непроходимость; третью и четвертую — острый аскаридозный аппендицит (10 человек) и обтурация желчевыводящих путей (10 пациентов), которые наблюдались у пациентов обоего пола в возрасте от 14 до 58 лет.

Лечение хирургических осложнений аскаридоза жидкой формой лекарственного препарата альбендазол проводили по следующим схемам:

1. Интраоперационное энтеральное применение жидкой формы противопаразитарного препарата через интестинальный зонд при высокой тонкокишечной непроходимости.



Рис. 6. Схема проведения назогастроинтестинального зонда для введения противоглистного препарата при высокой тонкокишечной непроходимости

2. Интраоперационное пункционное введение в просвет кишки жидкой лекарственной

формы противопаразитарного препарата при низкой тонкокишечной непроходимости.

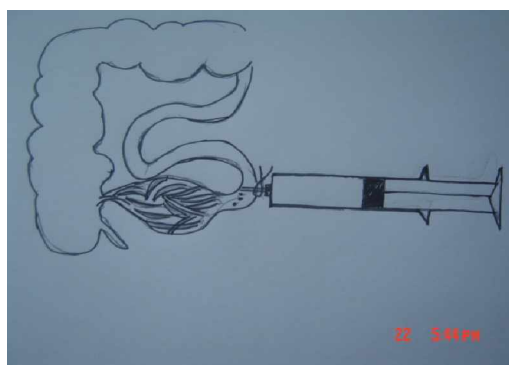


Рис. 7. Схема интраоперационного пункционного введения противоглистного препарата при низкой тонкокишечной непроходимости

3. Интраоперационное промывание полости живота жидкой смесью альбендазола с антисептическим раствором.

Результаты и обсуждение

В госпитале «Аль-Наср» в течение 2003–2005 гг. оперировали 71 пациента обоего пола с хирургическими осложнениями аскаридоза органов брюшной полости.

Всем больным с проникающими ранениями живота, которым сопутствовали аскаридоз и выходение аскарид в свободную брюшную полость, выполняли резекцию поврежденного сегмента кишки, механическое удаление паразитов из просвета кишечника, после восстановления непрерывности кишечного тракта интраоперационно вводили в просвет кишки жидкую лекарственную форму альбендазола, затем тщательно удаляли паразитов из свободной брюшной полости, санировали последнюю промыванием жидкой формы альбендазола и раствором антисептика. У больных с кишечной непроходимостью после введения жидкой формы альбендазола в просвет кишки одним из описанных выше способов устраняла ее дезинтеграцией клубка аскарид по просвету кишки, энтеротомию, как правило, не выполняли из-за опасности проникновения паразита между швами кишки. В двух других группах после установления глистной причины заболевания в просвет кишки интраоперационно вводили жидкую лекарственную смесь альбендазола, затем выполняли радикальное хирургическое вмешательство (аппендэктомия, холецистэктомия, холедохотомия и др.). В послеоперационном периоде больные получали симптоматическое лечение, а также в течение 2–3 суток до восстановления перистальтики кишечника им вводили через назогастроинтестинальный зонд один раз в сутки жидкую форму противоглистного препарата альбендазол в указанной

выше дозировке. Послеоперационная летальность составила 2,81%, погибли двое больных первой группы от причин, не связанных с аскаридозом органов брюшной полости. Остальные пациенты выжили, причем послеоперационный период у всех больных, получивших противоглистное лечение в момент проведения операции, протекал более благоприятно, чем у пациентов контрольной группы, применявших таблетированную форму препарата при восстановлении перистальтики кишечника (спустя 3–5 дней) после хирургического вмешательства.

Заключение

Хирургическое лечение осложнений аскаридоза органов брюшной полости требует одномоментного интраоперационного сопровождения его противопаразитарной химиотерапией посредством применения жидкой лекарственной формы антигельминтного препарата альбендазол. Это позволяет начать раннее патогенетическое лечение, привести к полной дегильментации организма в 1–2 суток послеоперационного периода, избежать осложнений и рецидива заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бельчесов, Н. З. Экологические предпосылки распространения аскаридоз в горной зоне Йемена / Н. З. Бельчесов, Г. Р. Ярупин // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1979. — № 1. — С. 75–78.
2. Садиков, Т. Разработка и внедрение нового отечественного антигельминтика альбендазола / Т. Садиков, М. Сагдуллаев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2001. — № 2. — С. 49–51.
3. Третьяк, С. И. Диагностика и хирургическое лечение паразитарных заболеваний: лекция для студентов 5 курса лечебного и профилактического факультетов / С. И. Третьяк. — Мн. : Асар, 1997. — 32 с.
4. Horton, I. Albedazole areview of anthelmintic efficacy and safety in parasitology / I. Horton. — Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2000. — 270 p.

Поступила 18.10.2006

УДК 612.111.12/14

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОКСИГЕМОГЛОБИНА ДО ОКСИГЕМОГЛОБИНА

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова

Гомельский государственный медицинский университет

Рассмотрена модель окисления карбоксигемоглобина (НвСО) до метгемоглобин (метНв), гидроксильными радикалами (ОН), возникающими в водной среде при действии ультразвука с частотой 880 кГц, с последующим восстановлением метНв до дезоксиге-

моглобина (Hb) при помощи NaBH_4 и превращением в оксигемоглобин (HbO_2) при поглощении кислорода. Карбоксигемоглобин, его белковая часть, более устойчива к действию ультразвука, чем у оксигемоглобина.

Ключевые слова: оксид углерода, гемоглобин, карбоксигемоглобин, гидроксильный радикал, метгемоглобин, ультразвук, NaBH_4 .

CARBOXYHEMOGLOBIN REDUCTION TO OXYHEMOGLOBIN

V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, V. A. Fedorovich

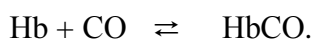
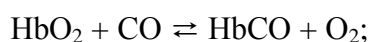
Gomel State Medical University

The consecutive process of carboxyhemoglobin oxidation-reduction into oxihemoglobin was on study. The suggested model involves three main steps: carboxyhemoglobin oxidation into methemoglobin by hydroxyl radicals in aqueous medium generated by ultrasonic with frequency 880 Gt; methemoglobin reduction into deoxyhemoglobin by NaBH_4 ; deoxyhemoglobin oxidation into oxihemoglobin by oxygen. The investigation revealed that proteins' compartment in carboxyhemoglobin resists ultrasonic more efficiently than that of oxihemoglobin.

Key words: carbon oxide, hemoglobin, carboxyhemoglobin, hydroxyl radical, methemoglobin, ultrasonic, NaBH_4 .

Введение

Оксид углерода (II) при дыхании легко преодолевает легочно-капиллярную мембрану альвеол, проникает в кровь, вступая во взаимодействие с гемоглобином (Hb) эритроцитов, образуя карбоксигемоглобин (HbCO), вытесняя при этом кислород. Оксид углерода (II) (CO) связывается как с окисленной (HbO_2), так и с восстановленной формами гемоглобина (Hb), представляющими Fe (II)-гемоглобины.



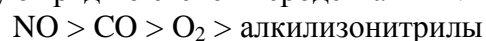
Известно, что при фотодиссоциации HbCO под действием кванта света ($h\nu$) CO удаляется от гема на небольшое расстояние. При снятии действия $h\nu$ опять происходит образование карбоксигемоглобина.

Скорость присоединения CO к гемоглобину примерно в 10 раз ниже скорости присоединения кислорода. В то же время скорость диссоциации HbCO приблизительно в 360 раз меньше скорости диссоциации HbO_2 . Отношение этих скоростей определяет относительное сродство CO к Hb и равно примерно 360. Этим и определяется быстрое образование HbCO в крови при низком содержании CO во вдыхаемом воздухе. Так, например, при содержании в воздухе CO — 0,1%, кислорода — 21%, приблизительно

50% Hb превращается в HbCO . Это приводит к гипоксемии и выводу из транспортной функции большей части гемоглобина.

Особенность взаимодействия CO с гемоглобином заключается в кооперативном эффекте и во влиянии связанного CO на диссоциацию кислорода. Связывание 3 молекул CO с тремя гемами Hb приводит к образованию прочной связи четвертого гема с кислородом и невозможности его передачи тканям.

Лиганды, соединяющиеся с гемоглобином (Fe(II)-гемоглобин), имеющие кооперативный эффект и зависящие от pH, образуют ряд по степени сродства к Hb:



Представленная информация подтверждает трудности, возникающие при восстановлении к оксигенации токсических карбоксигемоглобинов.

Материалы и методы исследования

Окси Hb получали из свежей донорской крови по описанному ранее методу [8]. Отмытые трижды 0,15 M раствором NaCl эритроциты подвергали осмотическому шоку в 0,01M Na-фосфатном буфере pH-7,2 с последующим центрифугированием при 16000 об/мин, для опытов брали супернатант, концентрация белка изменялась в пределах 10^{-4} - 10^{-5} M и определялась спектрофотометрически по экстинкции для $\lambda = 415$ нм.

МетНв получали добавлением к раствору НвО₂ ($\epsilon_{415} = 125000 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$, фосфатный буфер 0,015 М, рН 7,0) избытка феррицианида с последующим отделением низкомолекулярных соединений гельфильтрацией на сефадексе G-25.

НвСО получали пропусканьем через водный раствор НвО₂ окиси углерода, которая образовывалась при добавлении серной кислоты к водному раствору муравьиной кислоты; дезоксиНв — добавлением к НвО₂ гидросульфита натрия [11]. Для защиты НвО₂ от окисления кислородными свободными радикалами использовали цистеин, цистин, глутатион окисленный, глутатион восстановленный, сывороточный альбумин. Окисление серосодержащих соединений, содержащих S-S и -SH группы, до остатков цистеиновой кислоты контролировали на аминокислотном анализаторе после кислотного гидролиза в 6 N HCl.

В качестве ловушек радикалов OH и H использовали растворы спиртов, концентрация которых изменялась от 0,01 до 1 М.

Растворы исследуемых веществ помещали в стеклянный сосуд, закрывали и ставили на кварцевый излучатель ультразвуковой головки. Ультразвуковая головка помещалась в сосуд, через который циркулировала охлажденная вода, подаваемая насосом термостата U-10 для охлаждения излучателя и облучаемой пробы. Ультразвуковые колебания частоты 880 кГц получали с кварцевого излучателя диаметром 4 см от ультразвукового терапевтического аппарата УТП-1 с изменяемой интенсивностью 0,2-2 Вт/см².

Температура плавления ферро- и ферриформ Нв до и после действия ультразвука определялась по измерениям, проводимым на прецизионном дифференциальном адиабатическом сканирующем микрокалориметре ДАСМ-IM при скорости прогрева 2 К/мин, и избыточном давлении 4,1 атм.

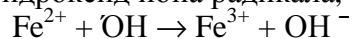
Результаты и обсуждение

Известно, что Fe (III)-гемоглобин не носит кооперативного характера при взаимодействии с лигандами.

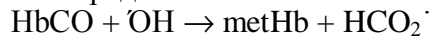
Для восстановления способности Нв оксигенироваться НвСО перевели в состояние metНв.

В качестве активного лиганда взяли гидроксильный радикал OH, получаемый в ультразвуковом поле. При действии УЗ на водные растворы образуется OH радикал, который может взаимодействовать с желе-

зом Fe (II), переводя его в Fe (III) с образованием гидроксид иона радикала, то есть



Аналогичная реакция происходит и при взаимодействии Fe (II)-гемоглобина-НвСО с OH радикалом.



Железо (II) ферро-гемоглобин в озвучиваемых водных растворах окисляется в основном OH-радикалами. Константа скорости взаимодействия железа (II) гемоглобина с OH-радикалом $k = 3,6 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$. Эта величина больше констант скоростей реакций железа (II) с другими продуктами сонолиза воды.

Действие УЗ на водный раствор НвСО в атмосфере воздуха приводит к его окислению до метНв, что проявляется коротковолновым сдвигом полосы Core в УФ области спектра поглощения, возникновением полосы с максимумом на 630 нм (рис. 1). Превращение НвСО происходит количественно (рис. 1). Это подтверждается окислением оксиНв той же концентрации $K_3 [\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (рис. 1, кривая 4). Обработка раствора метНв, полученного окислением $K_3 [\text{Fe}(\text{CN})_6]$ или в УЗ поле, NaBH₄ приводит к образованию дезоксиНв, который после пропускания через раствор атмосферного воздуха превращается в НвО₂ (рис. 1, кривые 3, 1).

Кривые, характеризующие связывание кислорода с исходным Нв и гемоглобином, полученным после восстановления метНв NaBH₄, образованного в ультразвуковом поле, практически совпадают (рис. 2). Удовлетворительно совпадают и $p_{50\text{O}_2}$ исходного Нв и гемоглобина, полученного из метНв NaBH₄. Как следует из рисунка 2 и таблицы 1, в начальный период озвучивания (30 мин) структура молекулы Нв по связыванию кислорода не нарушена и оксигенация протекает полностью.

Методом дифференциальной сканирующей микрокалориметрии определена температура денатурации НвО₂, НвСО и метНв, а также метНв после окисления этих ферроформ в УЗ поле. Анализируя кривые теплопоглощения, можно заключить, что тепловая стабильность метНв, полученного окислением НвО₂ в метНв, и метНв, полученного окислением НвСО в УЗ поле, практически совпадают (рис. 3). Это также свидетельствует об отсутствии существенных нарушений в четвертичной структуре белка, отсутствии конформационных изменений

при окислении ферроформ свободными радикалами, генерируемыми в УЗ поле.

Ускорение окисления НвСО в метНв в УЗ поле наблюдали только после повышения температуры до 60°C, когда начинаются процессы денатурации и агрегации белка. Можно полагать, что окисление ферроформ Нв в метНв в УЗ поле происходит под действием свободных радикалов, а не вызвано повышением температуры и усиливающимися при этом процессами аутоокисления.

Дальнейшее воздействие УЗ на метНв приводит к образованию новой неустойчивой формы Нв, максимум поглощения поло-

сы Соре которой сдвинут в длинноволновую область и отличается по положению максимумов от спектров поглощения НвО₂ или НвСО. Полученный спектр более похож на спектр поглощения метНв сразу после добавления перекиси водорода (рис. 1, кривая 5), когда образуется феррильная форма Нв.

Зависимость выхода метНв от мощности ультразвукового воздействия на водный раствор ферроНв приведена на рисунке 4 (кривая 2). Аналогичный характер имеет зависимость окисления ионов Fe (II) до Fe (III) в ультразвуковом поле от мощности УЗ.

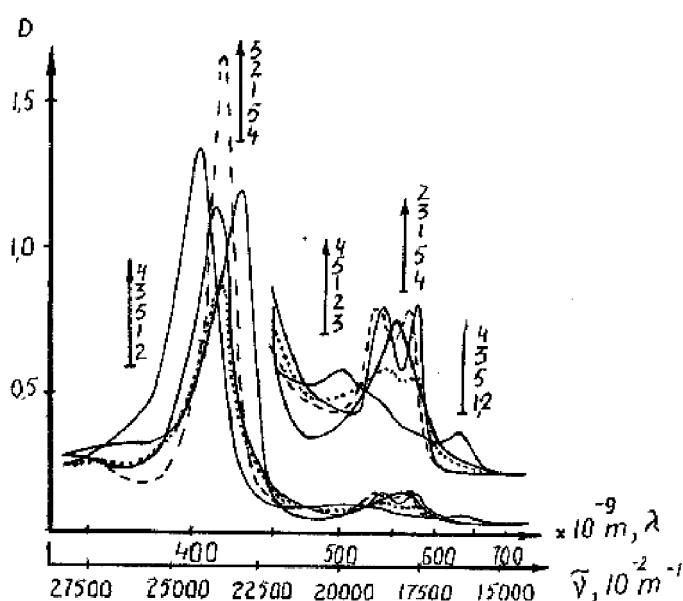


Рис. 1. Спектры поглощения форм гемоглобина с различной степенью окисления железа и лигандного состояния: 1,1 — окси-Нв; 2,2 — карбоксиНв; 3,3 — дезоксигНв; 4,4 — метНв; 5,5 — феррильная форма Нв. Спектры 1, 2, 3, 4, 5 в области 450–720 нм прописаны при пятикратном усилении. Концентрация гемоглобина — $1,06 \cdot 10^{-5}$ м.

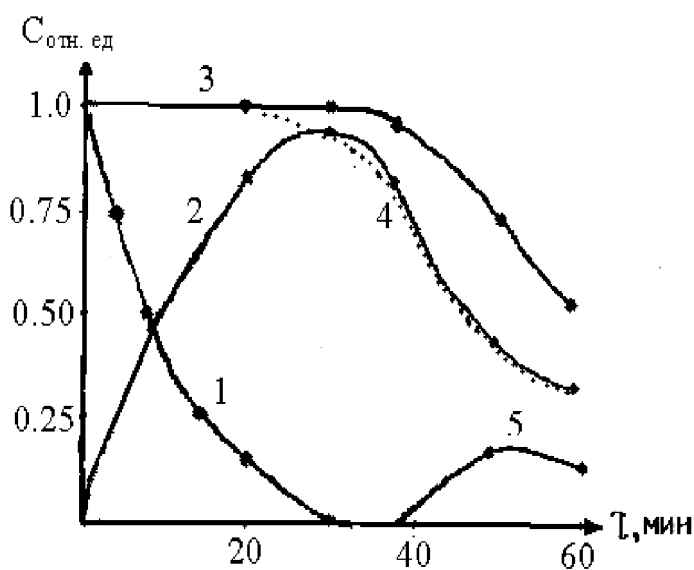


Рис. 2. Кинетика убыли в УЗ поле в атмосфере воздуха НвСО (1) образования метНв (2), деструкции гемина (3), образования оксиНв из метНв после восстановления NaBH_4 (Спектрофотометрически определяли на 630 нм концентрацию полученного метНв из НвСО, а затем добавляли избыток $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, переводя оставшийся НвСО в метНв. Суммарный метНв обрабатывали NaBH_4 (4), дальнейшего превращения метНв (5) (разность между 3 и 4). Концентрация исходного НвСО — $1 \cdot 10^{-5}$ м, водный раствор, рН = 7,0, С — измеряемая концентрация Нв и гемина, за единицу принята первоначальная концентрация оксиНв. Интенсивность УЗ — 2 Вт/см^2 .

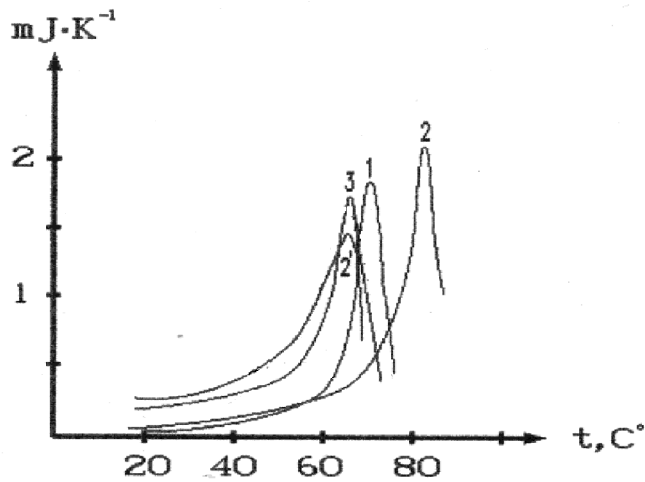


Рис. 3. Кривые теплопоглощения ферро- и ферриформ гемоглобина до и после воздействия ультразвука: 1 — HbO_2 ; 2 — $HbCO$; 3 — метHв; 2' — после 30 мин действия УЗ на $HbCO$. С-Нв — $1,6 \cdot 10^{-5} M/l$.

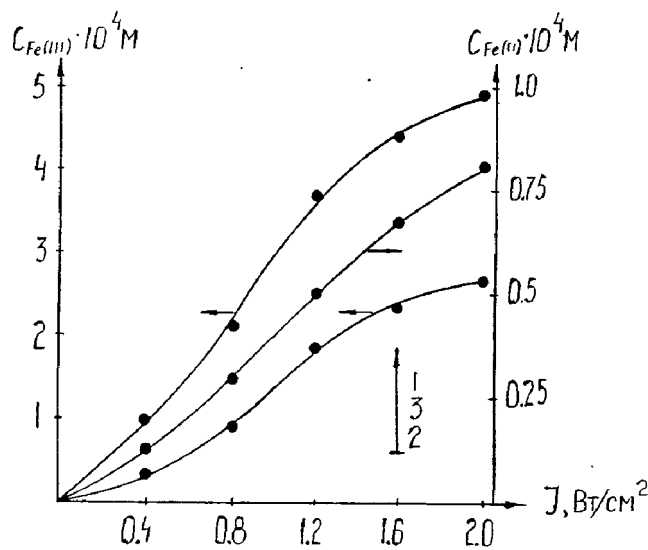


Рис. 4. Зависимости окисления ферроформ водного раствора закиси железа (I) и оксиHв (2) в ферриформы и восстановления ферри-ионов в ферроформу (3) радикалами этанола от интенсивности УЗ поля. Кривая, характеризующая образование ацетальдегида, с точностью до 10% совпадает с кривой 3. Кривые 1 и 2 получены в атмосфере воздуха, 3 — в атмосфере азота, в десятипроцентном водно-этанольном растворе. Время озвучивания растворов 5 мин. Концентрация ионов Fe (II) в составе оксиHв — $5 \cdot 10^{-4} M$, $FeSO_4$ — $10^{-3} M$, этанола — 2M, Na — фосфатный буфер, pH — 6,8 (0,01 M).

Таблица 1

Изменение p_{50O_2} коэффициента Хилла гемоглобина после действия ультразвука и последующей обработки $NaBH_4$

	$p_{50 O_2}$ мм рт. ст	n-константа Хилла	$t^{\circ}C$ среды	pH среды
Исходный HbO_2	14	2,7	18	6,7
* $HbCO$ после 22,5 мин действия УЗ и обработки $NaBH_4$	14	2,7	18	6,7
* $HbCO$ после 37,5 мин действия УЗ и обработки $NaBH_4$	11	2,5	18	6,7
* $HbCO$ после 57,5 мин действия УЗ и обработки $NaBH_4$	5	1,2	18	6,7

Примечание: Концентрация HbO_2 — $1 \cdot 10^{-5} M$. Интенсивность УЗ — $1 Вт/см^2$. p_{50} определяли по зависимости изменения спектров поглощения HbO_2 при образовании его из дезоксигемоглобина.

* — Спектрофотометрически определяли ($\lambda = 630$ нм) концентрацию полученного метHв из $HbCO$, а затем добавляли избыток $K_3 [Fe(CN)_6]$, переводя оставшийся $HbCO$ в метHв. От избытка $K_3 [Fe(CN)_6]$ освобождались на колонке с сефадексом G-25. Суммарный метHв обрабатывали $NaBH_4$.

При взаимодействии НвСО с нитрит-ионами происходит окисление ферроформы гемоглобина до метНв и образование мет-гемоглобин-нитрита (метНвNO₂). УЗ ускоряет процесс окисления железа (II) НвСО до железа (III) метНв в водных растворах (рис. 6, кривые 1, 3, 4). Кроме того, наблюдается увеличение константы равновесия образования и распада метНвNO₂ примерно в 5,7 раза (условия эксперимента указаны в подписи к рисунку 6). Скорость окисления ферроформ гемоглобина при совместном действии нитрит-ионов и УЗ увеличивается.

Добавление в водный раствор спиртов приводит к защитному эффекту, усиливающемуся с увеличением концентрации спиртов, серусодержащих соединений, а также белков, например, сывороточного альбумина

(рис. 5), причем в последнем деструкции в основном подвергаются S-S связи. При достаточно высоких концентрациях спиртов оксиНв не окисляется в ультразвуковом поле за промежутки времени, в течение которых в отсутствии спиртов наблюдали полное превращение ферроНв в ферриНв. Причем добавление одинаковых молярных концентраций соединений ловушек вызвало повышение стабильности НвСО к окислению в УЗ поле, которое хорошо коррелировало со значениями констант скоростей взаимодействия OH^\bullet радикалов с указанными спиртами [3]. Вследствие образования из спиртов окиси углерода происходит быстрое превращение НвO₂ в НвСО, как известно, гемоглобин обладает в 200 раз более высоким сродством к СО, чем к O₂ [4].

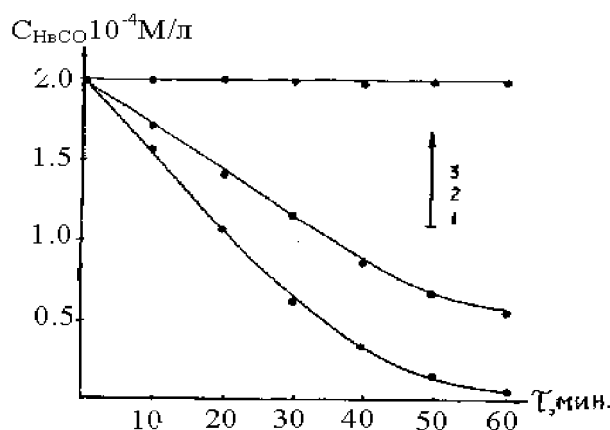


Рис. 5. Кинетика окисления НвСО в метНв под действием УЗ в отсутствие защитных реагентов (1), в присутствии сывороточного альбумина (2) и этилового спирта (3). Концентрация НвСО — $2 \cdot 10^{-4}$ м, САЧ — $5 \cdot 10^{-3}$ м, этанола — 2 м, Na — фосфатный буфер рН — 6,8 (0,01 м), интенсивность ультразвука — 2 Вт/см^2 , частота — 880 кГц.

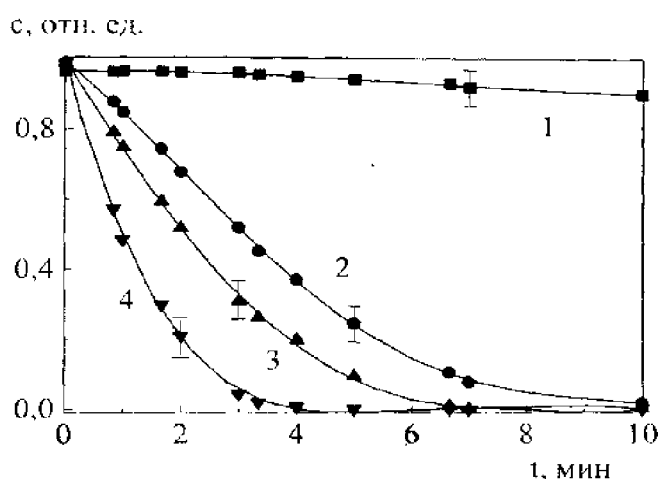


Рис. 6. Изменения относительной концентрации НвСО (с) в водном растворе со временем, обусловленные введением 0,5 мМ NaNO₂ (1, 2, 4), 5% этанола (2) и действием УЗ (880 кГц, 2 Вт/см²) (2–4). [НвСО] = 55 мкМ, 0,05 М фосфатный буфер; рН 6,7.

Окисление двухвалентного железа в трехвалентное в ультразвуковом поле обусловлено действием промежуточных радикалов, возникающих в воде при действии ультразвуковых колебаний. Молекулы воды

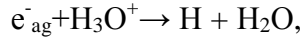
внутри кавитационной полости переходят в возбужденное состояние и распадаются на радикалы H^\bullet и OH^\bullet [1, 5, 7, 10]. Предполагается также возможность образования гидратированных электронов (e_{ag}^-) [1, 10]. В атмо-

сфере кислорода или воздуха первоначально образовавшиеся радикалы \dot{H} и e_{ag}^- с высокой скоростью взаимодействуют с O_2 :

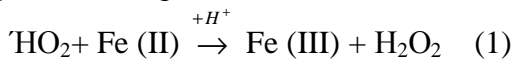


Константы скорости этих реакций $2 \cdot 10^{10} \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$ [2], и следовательно, основными продуктами сонолиза воды являются $\dot{H}O_2$, \dot{O}_2^- , H_2O_2 .

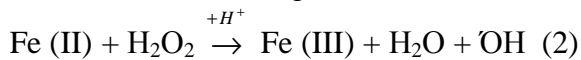
Гидратированные электроны очень эффективно ($K = 2,3 \cdot 10^{10} \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$) реагируют с ионами H^+ [2].



поэтому в кислой среде промежуточные продукты сонолиза воды — $\dot{H}O_2$ реагируют с $Fe(II)$, давая в конечном итоге пероксид водорода [3]

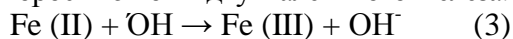


Пероксид водорода, образовавшийся в ультразвуковом поле, например, при дисмутации \dot{O}_2^- или $\dot{H}O_2$, вследствие рекомбинации радикалов \dot{OH} или же вследствие реакции (1), окисляет ионы двухвалентного железа давая $Fe(III)$ и радикалы \dot{OH} [2, 3].



Константа скорости этой реакции относительно невелика: [2, 9] $K_2 = 76 \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$

Гидроксильные радикалы, образовавшиеся при разложении пероксида по реакции (2) или в ультразвуковом поле, окисляют с высокой скоростью ионы двухвалентного железа:



Константа скорости этой реакции $K_3 = 3 \cdot 10^8 \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$. Реакции (1) и (2) относительно

медленные, а константа скорости реакции (3) высока, следовательно ионы $Fe(II)$ будут в основном окисляться до $Fe(III)$ радикалами \dot{OH} .

Ферриформа Hb , в свою очередь, окисляется до феррипероксидных форм $HbFe(IV)$ радикалом \dot{OH} или пероксидом водорода до $Fe(V)$ [12].

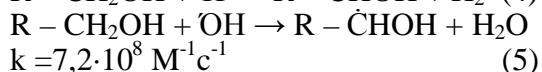
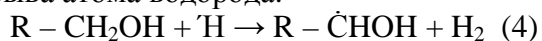
В спектре поглощения ферри Hb после действия УЗ в длинноволновой области спектра за полосой $Soret$ наблюдаются изменения, характерные для феррипероксидной формы $Fe(IV)$ миоглобина [12]. Кинетическая кривая образования ионов $Fe(III)$ при облучении ультразвуком водного раствора $FeSO_4$ в зависимости от мощности излучения близка по форме кинетической кривой окисления ферро Hb в ферри Hb . Симбатность хода кривых 1 и 2 на рисунке 4 свидетельствует, что окисление HbO_2 в мет Hb протекает под действием свободных радикалов, образовавшихся вследствие расщепления молекул воды в присутствии атмосферного воздуха, а эффективность захвата радикалов \dot{OH} свободными ионами железа и в комплексе с протопорфирином IX сравнимы между собой по порядку величин. Еще одним доказательством того, что HbO_2 и $HbCO$ окисляются в мет Hb под действием свободных радикалов, служит защитный эффект спиртов, являющихся «перехватчиками» свободных радикалов. В то же время спирты значительно уменьшают тепловую устойчивость гемоглобина (табл. 2).

Таблица 2

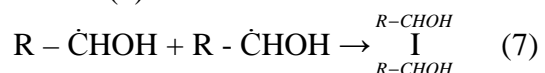
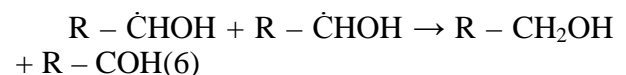
Значения температуры денатурации окси Hb , карбокси Hb и мет Hb в 0,02 М, К — фосфатном буфере и окси Hb в водно-спиртовых растворах

Образец	$t_D^\circ \text{ C}$
Окси Hb (HbO_2)	71.0
Карбокси Hb ($HbCO$)	82.0
Мет Hb ($Hb H_2O$)	67.0

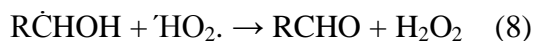
При взаимодействии радикалов \dot{OH} и \dot{H} со спиртами возможно образование радикальных продуктов спиртов вследствие отрыва атома водорода:



Радикалы спиртов рекомбинируют также между собой, образуя следующие продукты:

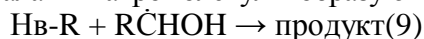


В атмосфере кислорода первоначально образовавшиеся радикалы \dot{H} и e_{ag}^- с наибольшей скоростью реагируют с O_2 с образованием \dot{O}_2^- и $\dot{H}O_2$. Поэтому возможно взаимодействие радикалов спиртов, например с $\dot{H}O_2$, с образованием



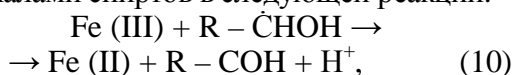
Следует отметить, что радикалы $\dot{\text{O}}\text{H}$ и $\dot{\text{H}}$ достаточно эффективно взаимодействуют с функциональными группами белка, особенно эффективно с остатками цистеина или цистина, образуя радикалы макромолекул. Действительно, добавляя в избытке сывороточный альбумин, можно существенно уменьшить скорость окисления оксиHв в метHв (рис. 5).

Радикалы спиртов взаимодействуют с радикалами макромолекул и образуют сшивки:



Однако стационарные концентрации радикалов спирта и белков малы, и поэтому число образовавшихся сшивок относительно мало.

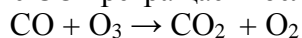
Можно предположить, что метHв, образовавшийся в ультразвуковом поле вследствие окисления ферроформ Hв (реакции (I)–(3)), восстанавливается обратно в де-зоксиHв радикалами спиртов в следующей реакции:



аналогичной реакции ионов Fe (III) в водно-спиртовых средах (рис. 4 кривая 3).

Заключение

Рассмотренная модель окисления HвCO гидроксильным радикалом до метHв, а затем при помощи NaBH_4 восстановление метHв до дезокси гемоглобина и при поглощении кислорода до HвO₂ хорошо реализуется на растворах гемоглобина и гемолизатах эритроцитов. Наряду с $\dot{\text{O}}\text{H}$ радикалом в качестве агента, способного перевести HвCO в метHв, можно использовать озон. Эта радикальная молекула при взаимодействии с CO превращает последнюю в CO₂



При взаимодействии озона с HвCO, последний окисляется до метHв с образованием CO₂.

Вопрос восстановления оксигенации гемоглобина лежит в возможности ухода от кооперативного и рН эффектов при связывании лигандов, а в лучшем случае и невозможности связывании их с гемоглобином.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маргулис, М. А. Звухохимические реакции и сонолюминесценция / М. А. Маргулис. — М. : Химия, 1986. — С. 285.
2. Прагг, Дж. Методы и достижения биореорганической химии / Дж. Прагг. — М. : Мир, 1978. — С. 133.
3. Своллоу, А. Радиационная химия / А. Своллоу. — М. : Атомиздат. — 1976. — С. 277.
4. Основы биохимии / А. Уайт [и др.]. — М. : Мир, 1981. — Т. 3. — С. 1878.
5. Фендлер, Е. Методы и достижения в физико-органической химии / Е. Фендлер, Дж. Фендлер. — М. : Мир, 1973. — С. 221.
6. Шарпатый, В. А. Радиационная химия биополимеров / В. А. Шарпатый. — М. : Энерго-мздат, 1981. — С. 167.
7. Эльтинер, И. Е. Биофизика ультразвука / И. Е. Эльтинер. — М. : Наука, 1973. — С. 383.
8. Benesch, R. E. Affinity labeling of the polyphosphate binding site of hemoglobin / R. E. Benesch [et al.] — Biochemistry. — 1972. — Vol. 11, № 19. — P. 3576–3582.
9. Chance, M. X-ray absorption studies of myoglobin peroxide reveal functional differences between globins and heme enzymes / M. Chance [et al.] — Biochemistry. — 1986. — Vol. 25. — P. 1259–1265.
10. Christman, C. L. Evidence for free radicals produced in aqueous solutions by diagnostic ultrasound / C. L. Christman [et al.]. — Ultrasonics. — 1987. — Vol. 25, № 1. — P. 31–34.
11. Van Kampen, E. J. Spectrophotometry of hemoglobin and hemoglobin derivatives / E. J. Van Kampen, W.G. Zijlstra. — Adv. Cl in. Chern. — 1983. — Vol. 23. — P. 199–257.
12. Whitburn, K. D. Redox transformations in ferri-myoglobin induced by radiation generated free radicals in aqueous solution / K. D. Whitburn [et al.]. — J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257, № 4. — P. 1860–1869.

Поступила 2.03.2006

УДК 616.453-02:616.15-018.54-008.9:576.8.097.29

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ КРЫС ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Т. В. Короткевич

Белорусский государственный медицинский университет

В экспериментах на крысах показано, что бактериальная эндотоксинемия различного генеза, вызванная введением пирогенала и CLP-перитонитом, сопровождается нарушением температурного гомеостаза, активацией коры надпочечников и изменением содержа-

ния холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови атерогенного характера: снижением содержания ХС ЛПВП и повышением уровня ХС суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП. Введение экзогенного глюкокортикоида преднизолона в условиях действия в организме пирогенала препятствует снижению содержания ХС ЛПВП, но усиливает повышение уровня ХС ЛПОНП и ЛПНП в крови. Активация коры надпочечников при бактериальной эндотоксинемии сопровождается нарушением механизма отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, что обеспечивает поддержание высокой активности стероидогенеза в условиях системного воспаления.

Ключевые слова: эндотоксинемия, пирогенал, CLP-перитонит, преднизолон, кора надпочечников, холестерин, липопротеины, обратная связь.

THE ROLE OF ADRENAL CORTEX FUNCTIONAL ACTIVITY IN REGULATION OF BLOOD LIPOPROTEINS CHOLESTEROL CONTENT IN RATS AT BACTERIAL ENDOTOXINEMIA

T. V. Korotkevich

Belarusian State Medical University

It was established experimentally on rats that bacterial endotoxemia of various origins, caused by pyrogenal injection and by CLP-peritonitis, was accompanied by disturbance of temperature homeostasis, activation of adrenal cortex and atherogenic changes in cholesterol content of blood lipoproteins: decrease of the amount of high density lipoprotein (HDL) cholesterol and increase of low and very low density lipoprotein (LDL and VLDL) cholesterol blood levels. Injection of exogenous glucocorticoid prednisolone during pyrogenal action prevents the decrease of the amount of HDL cholesterol but strengthens the increase of LDL and VLDL cholesterol blood levels. Activation of adrenal cortex at bacterial endotoxemia is accompanied by inhibition of the negative feed-back mechanism in hypothalamic-pituitary-adrenal axis, what provides high activity of steroidogenesis during systemic inflammation.

Key words: endotoxemia, pyrogenal, CLP-peritonitis, prednisolone, adrenal cortex, cholesterol, lipoproteins, feed-back mechanism.

Введение

Несмотря на более чем полувековой, со времени первых публикаций Г. Селье, опыт использования глюкокортикоидов в качестве наиболее эффективных противовоспалительных средств местного и системного действия, патогенетическая оценка проблемы подавления процесса воспаления глюкокортикоидными гормонами остается по-прежнему неоднозначной [1, 2]. Это относится, прежде всего, к их влиянию на патологически измененные обменные процессы в условиях системного воспаления, которые характеризуются значительным преобладанием распада основных энергетических и пластических субстратов над их утилизацией (синдромом гиперметаболизма) [3, 4, 5].

Особую роль во взаимосвязи метаболических эффектов глюкокортикоидных гормонов и функции коры надпочечников играют липопротеины (ЛП) плазмы крови. Так, глю-

кокортикоиды могут непосредственно влиять на обмен ЛП различных классов. С другой стороны, и сами ЛП способны выступать в качестве позитивных и негативных регуляторов функции коры надпочечников [6], а холестерин ЛП высокой плотности (ЛПВП) является основным источником, обеспечивающим синтез глюкокортикоидных гормонов в условиях гиперактивации стероидогенеза и истощения собственных запасов стероидных предшественников в надпочечниках [7]. Однако влияние глюкокортикоидных гормонов на показатели липопротеинового обмена и функциональную активность коры надпочечников в условиях системного воспаления, вызванного действием бактериальных эндотоксинов, остается недостаточно изученным.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли функциональной активности коры надпочечников и глюкокортикоидных гормонов в регуляции содер-

жания холестерина (ХС) в различных классах ЛП сыворотки крови и надпочечниках крыс в условиях бактериальной эндотоксинемии различного генеза.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать активность коры надпочечников и содержание ХС ЛП крови крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза.

2. Изучить влияние экзогенного глюкокортикоида преднизолона на содержание ХС ЛП крови в условиях бактериальной эндотоксинемии.

3. Изучить характер обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-адпочечниковой системе (ГГНС) в условиях действия преднизолона при бактериальной эндотоксинемии.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 120 белых крысах обоего пола массой 180–250 г с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных [8].

Бактериальную эндотоксинемии вызывали путем однократного внутривентрального введения липополисахарида (ЛПС) пирогенала в различных дозах: 5 мкг/кг, 25 мкг/кг, 2,5 мг/кг, а также путем моделирования CLP-перитонита (лигированием и перфорацией слепой кишки — cecal ligation and perforation). Через 18–24 часа после такой операции у крыс развивается тяжелый полимикробный сепсис с эндотоксинемией и бактериемией [9, 10]. Контролем служили ложноперитонитованные крысы, которым проводили только разрез и ушивание передней брюшной стенки без извлечения и перфорации слепой кишки. Декапитацию животных проводили через 4 часа после инъекции ЛПС в дозах 5 мкг/кг и 25 мкг/кг, через 20 часов после его введения в дозе 2,5 мг/кг или оперативного вмешательства.

Для изучения роли глюкокортикоидных гормонов в регуляции уровня ХС ЛП крови и активности коры надпочечников в условиях бактериальной эндотоксинемии использовали синтетический глюкокортикоид преднизолон («Гедон-Рихтер»), который вводили:

— внутривентрально в дозе 10 мг/кг за 30 мин до и через 4,5 часа после введения пирогенала (2,5 мг/кг);

— внутримышечно в дозе 10 мг/кг сразу после CLP-операции и в дозе 20 мг/кг через 5 часов после первой инъекции.

Ректальную температуру крыс измеряли электротермометром фирмы «Microlife» (Швейцария).

После декапитации и забора крови извлекали надпочечники, взвешивали их и гомогенизировали в этиловом спирте. Из сыворотки крови выделяли суммарную фракцию ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП+ЛПНП) и ЛПВП по методу M. Burstein, J. Samaille [11]. После экстракции липидов из фракций ЛП и гомогенатов надпочечников в сухих липидных экстрактах определяли содержание ХС с использованием реакции Либермана-Бурхарда. Функциональную активность коры надпочечников оценивали по снижению содержания в них ХС [12]. Все полученные данные обработаны статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

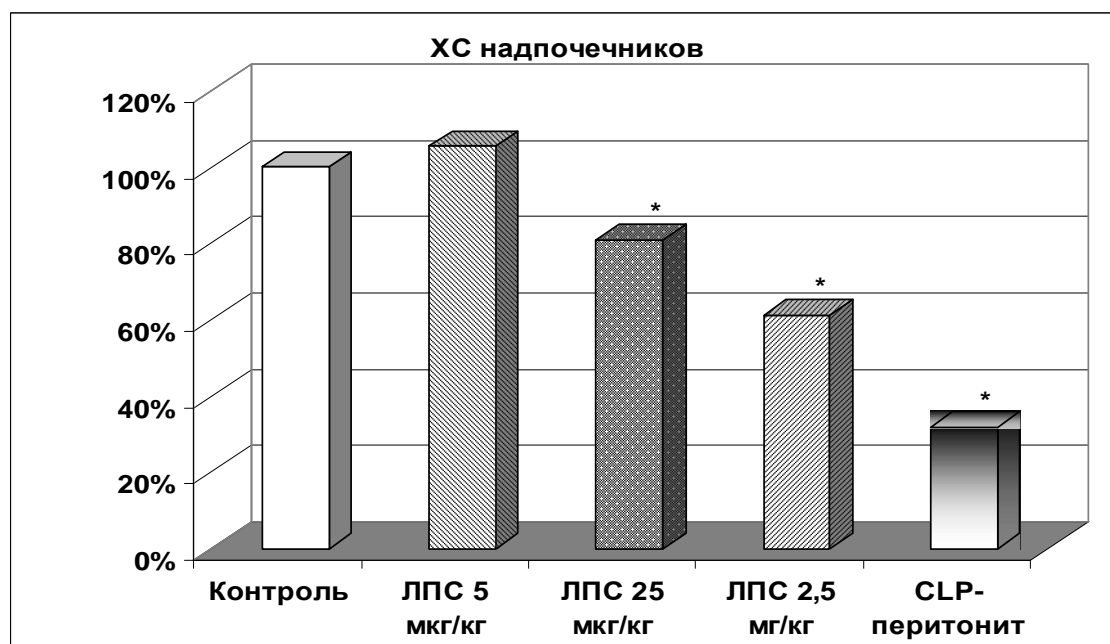
Результаты и обсуждение

Опыты показали, что введение животным ЛПС в различных дозах сопровождается развитием характерной лихорадочной реакции и повышением ректальной температуры крыс. При CLP-перитоните через 20 часов после лигирования и перфорации слепой кишки ректальная температура крыс, напротив, снижается на 0,9°C ($p < 0,05$). Лихорадку и гипотермию можно рассматривать как проявление синдрома системного воспаления, развивающегося в условиях бактериальной эндотоксинемии.

Установлено, что при бактериальной эндотоксинемии, вызванной как введением ЛПС, так и CLP-перитонитом, происходит активация коры надпочечников, выраженность которой зависит от тяжести эндотоксинемии (рис. 1). Так, при введении ЛПС в дозе 5 мкг/кг через 4 часа содержание ХС в надпочечниках не изменяется. Введение ЛПС в дозе 25 мкг/кг через 4 часа сопровождается снижением содержания ХС в надпочечниках на 19,0% ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении активности коры надпочечников и увеличении продукции глюкокортикоидов из собственных тканевых запасов ХС. Введение крысам ЛПС в дозе 2,5 мг/кг и CLP-перитонит приводят к увеличению массы надпочечников и значительному снижению содержания в них ХС. Так, через 20 часов после введения ЛПС в указанной дозе масса надпочечников увеличивается на 19,3% ($p < 0,001$), а содержание в них ХС снижается

на 38,8% ($p < 0,01$). Через 20 часов после CLP-операции происходит еще более значительная активация стероидогенеза с увеличением массы надпочечников на 43,3% ($p < 0,001$) и снижением содержания ХС в них на 68,1% ($p < 0,001$). По данным литературы, активация коры надпочечников в условиях бактериальной эндотоксинемии обусловлена, в первую очередь, цитокин-

опосредованным увеличением продукции кортиколиберина и АКТГ [13]. Не исключено, что в условиях системного воспаления провоспалительные медиаторы и цитокины могут повышать порог чувствительности нейронов гипоталамуса к имеющемуся в крови уровню глюкокортикоидов (центральная гомеостатическая недостаточность, по В. М. Дильману [14]).



* — изменения достоверны по отношению к контролю

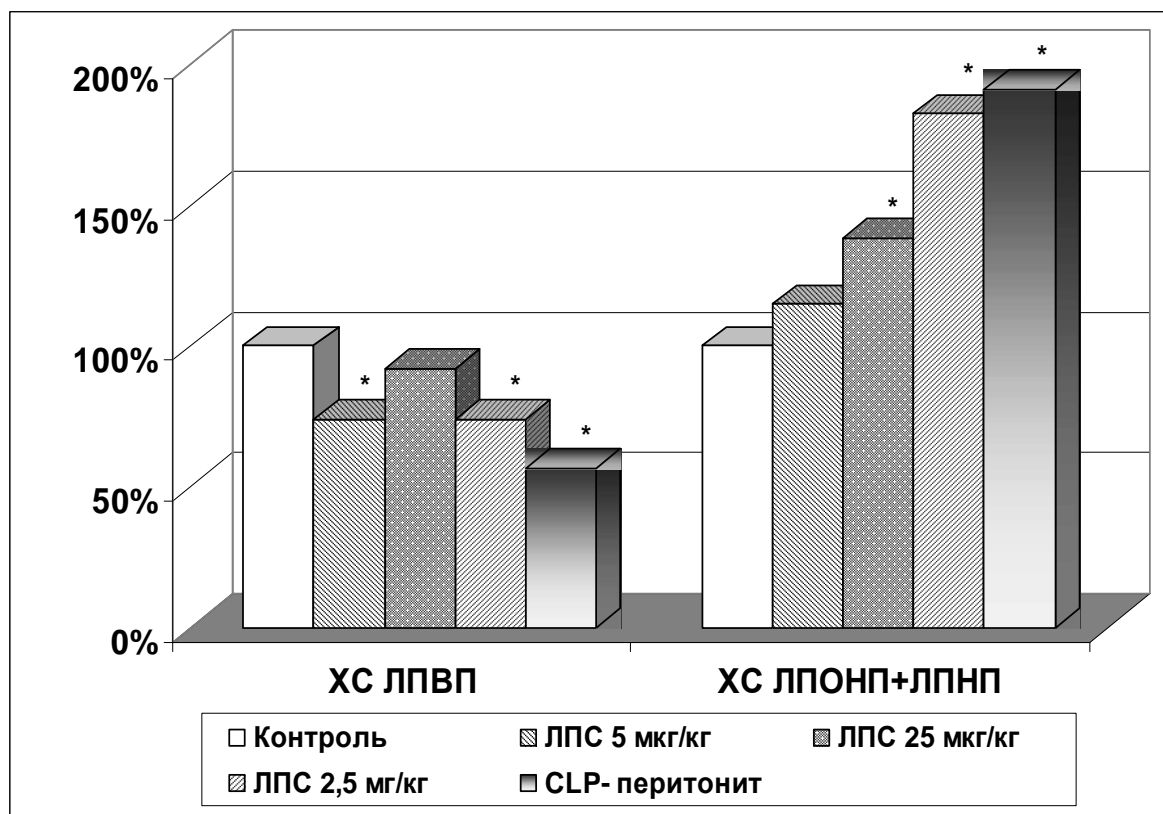
Рис. 1. Содержание ХС в надпочечниках крыс при введении различных доз ЛПС и CLP-перитоните

Выявлено, что при бактериальной эндотоксинемии различного генеза наблюдаются однонаправленные изменения содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови крыс (рис. 2). Так, введение крысам ЛПС в дозе 5 мкг/кг через 4 часа приводит к снижению содержания ХС ЛПВП крови на 26,1% ($p < 0,01$), при этом уровень ХС ЛПОНП+ЛПНП не изменяется. Действие ЛПС в дозе 25 мкг/кг не сопровождается достоверным изменением концентрации ХС ЛПВП крови, в то время как содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП возрастает на 38,3% ($p < 0,01$). Введение ЛПС в дозе 2,5 мг/кг и CLP-перитонит, сопровождающиеся наиболее значительной активацией стероидогенеза в надпочечниках, приводят и к более выраженным изменениям уровня ХС ЛП крови: снижению содержания ХС ЛПВП на 25,9% ($p < 0,02$) и 43,6% ($p < 0,001$) и повы-

шению уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП на 82,4% ($p < 0,01$) и 91,1% ($p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, выраженность изменений содержания ХС различных классов ЛП сыворотки крови (в особенности, уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП) при бактериальной эндотоксинемии зависит от степени активации коры надпочечников и тяжести эндотоксинемии.

Изучение влияния экзогенных глюкокортикоидов на активность коры надпочечников и содержание ХС ЛП крови в условиях бактериальной эндотоксинемии проводили путем повторного введения преднизолона в условиях действия пирогенала. Установлено, что двукратное внутрибрюшинное введение преднизолона в дозе 10 мг/кг intactным крысам через 20 часов не сопровождается изменением ректальной температуры и содержания ХС ЛП в сыворотке крови и надпочечниках.



* — изменения достоверны по отношению к контролю

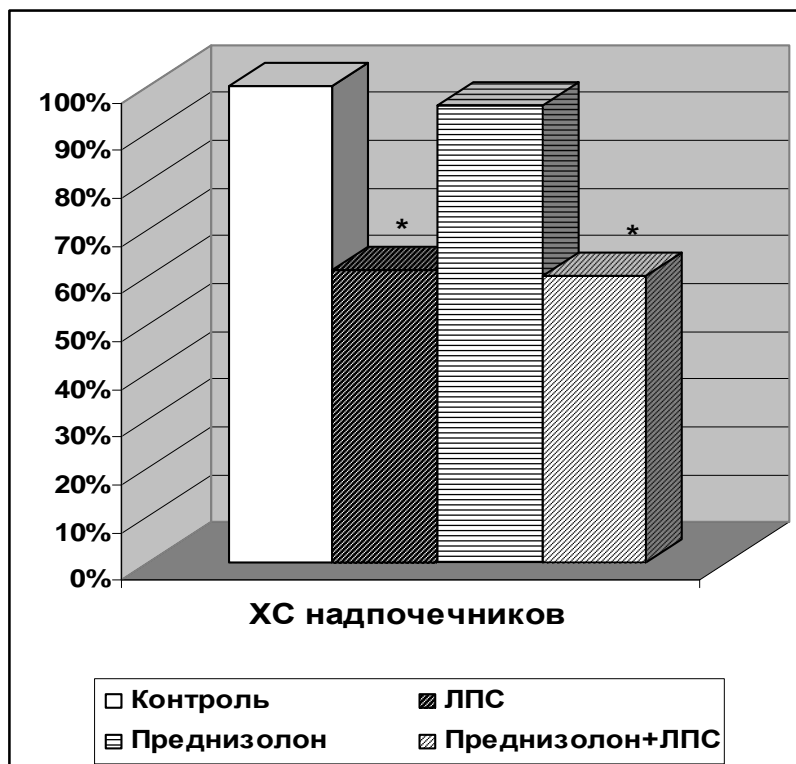
Рис. 2. Изменение содержания ХС ЛП сыворотки крови крыс при введении различных доз ЛПС и CLP – перитоните

Опыты показали, что действие преднизолона при бактериальной эндотоксинемии не предотвращает активацию коры надпочечников, вызываемую ЛПС (рис. 3). Так, введение преднизолона крысам, получившим инъекцию ЛПС (2,5 мг/кг), сопровождается также, как при введении ЛПС возрастанием массы надпочечников на 28,9% ($p < 0,01$) и снижением содержания в них ХС на 37,2% ($p < 0,001$). Отсутствие угнетающего действия экзогенного глюкокортикоида на активацию стероидогенеза свидетельствует о нарушении механизма отрицательной обратной связи в ГГНС при бактериальной эндотоксинемии.

По-видимому, обнаруженное в наших опытах нарушение отрицательной обратной связи в ГГНС при действии в организме бактериальных эндотоксинов играет позитивную роль, обеспечивая поддержание высокой активности стероидогенеза и развитие компенсаторного противовоспалительного ответа в условиях избытка провоспалительных цитокинов. Такое предпо-

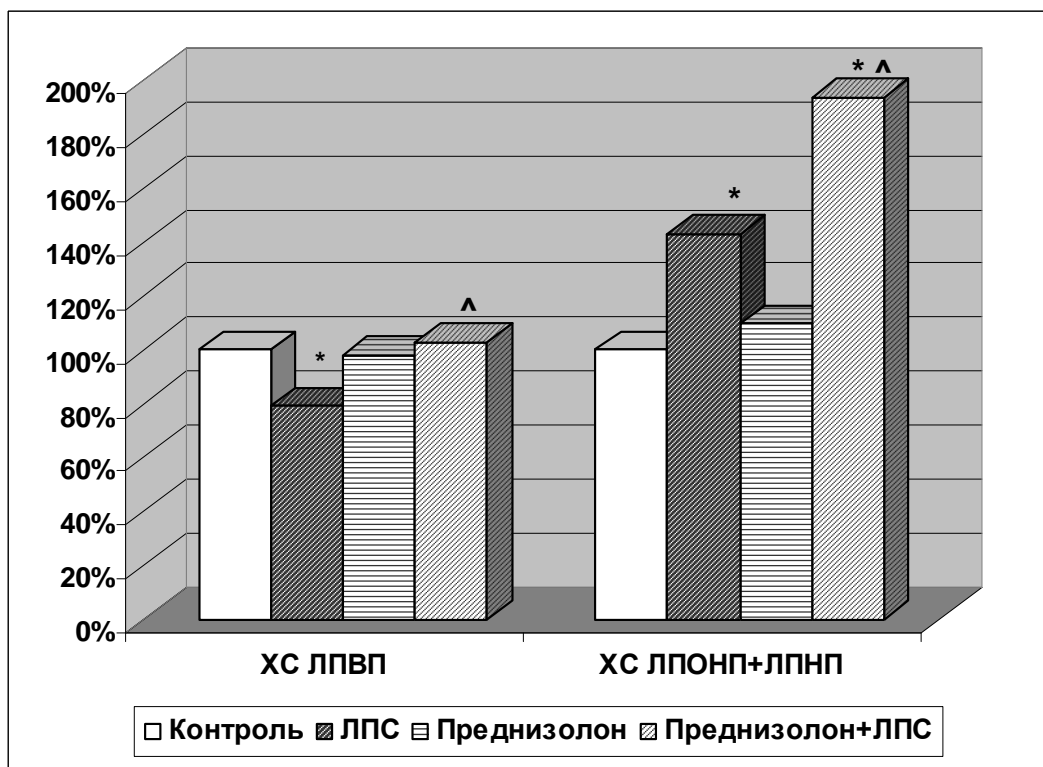
ложение согласуется с данными о том, что у больных в терминальной стадии септического шока регистрируется угнетение ГГНС циркулирующим кортизолом [13]. В соответствии с концепцией В. М. Дильмана, значительный избыток эндогенных глюкокортикоидов в этих условиях становится пороговым раздражителем для нейронов гипоталамуса, что вызывает угнетение секреции ГГНС и может способствовать развитию вторичной надпочечниковой недостаточности у больных в терминальных состояниях.

При исследовании изменений показателей липопротеинового обмена в условиях действия экзогенных глюкокортикоидов при бактериальной эндотоксинемии обнаружено разнонаправленное влияние преднизолона на изменение содержания ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс (рис. 4). Выявлено, что введение преднизолона при бактериальной эндотоксинемии предотвращает характерное снижение содержания ХС ЛПВП сыворотки крови, вызываемое пирогеналом.



* — изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю

Рис. 3. Влияние преднизолона (10 мг/кг) на функциональную активность коры надпочечников в условиях действия пирогенала (2,5 мг/кг)



* — изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю

^ — изменения достоверны по отношению к ЛПС-серии

Рис. 4. Влияние преднизолона (10 мг/кг) на содержание ХС ЛП в сыворотке крови крыс в условиях действия пирогенала (2,5 мг/кг)

Сопоставляя полученные в наших опытах данные о том, что введение преднизолон предотвращает падение уровня ХС ЛПВП крови в условиях действия пирогенала и не предотвращает снижение содержания ХС в надпочечниках (т.е. их активацию под влиянием ЛПС), можно предположить, что сохраняющийся относительно высокий уровень ХС ЛПВП способствует адекватному субстратному обеспечению усиленного стероидогенеза в условиях бактериальной эндотоксинемии. Это подтверждается обнаруженной в наших опытах корреляционной связью между уровнем ХС ЛПВП в крови и содержанием ХС в надпочечниках ($r = 0,64 \pm 0,17$; $p < 0,002$). Такое предположение согласуется с данными Van der Voort P. et al. [7], которые показали, что ответ коры надпочечников на стимуляцию АКТГ и прогноз для выживания у больных в критических состояниях зависят от уровня ХС ЛПВП крови: низкий уровень кортизола в ответ на АКТГ-стимуляцию сочетается со значительным уменьшением содержания ХС ЛПВП в крови и является прогностически неблагоприятным фактором.

Напротив, действие преднизолон в условиях эндотоксинемии сопровождается более значительным ростом уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс. Так, если через 20 часов после введения ЛПС в дозе 2,5 мг/кг содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови увеличивается на 42,9% ($p < 0,05$), то при введении преднизолон в условиях действия ЛПС данный показатель возрастает на 76,6% ($p < 0,001$), что достоверно выше, чем

при введении ЛПС ($p < 0,05$). Большой прирост уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП при действии преднизолон в условиях эндотоксинемии, возможно, связан со снижением способности клеток захватывать и утилизировать эти частицы, что можно рассматривать как усиление синдрома гиперметаболизма под влиянием избытка глюкокортикоидов.

Изучение влияние преднизолон на показатели ЛП обмена в условиях другой модели бактериальной эндотоксинемии, при CLP-перитоните, показало, что введение преднизолон в условиях CLP-перитонита не предотвращает характерных изменений уровня ХС ЛП крови у животных: снижения содержания ХС ЛПВП и увеличения уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП (рис. 5). Однако, несмотря на отсутствие метаболических эффектов, действие преднизолон у крыс с CLP-перитонитом приводило к значительному снижению летальности. Так, если летальность при CLP-перитоните составляла в среднем 30%, введение преднизолон при CLP-перитоните сопровождалось нулевой летальностью. Отсутствие влияния преднизолон на показатели ЛП обмена при CLP-перитоните, по-видимому, связано с нарушением способности клеток организма отвечать на регуляторные воздействия в условиях выраженной эндотоксинемии и тяжелых метаболических сдвигах, развивающихся у крыс после CLP-операции и, возможно, является одним из проявлений формирующейся ареактивности клеточных рецепторов к глюкокортикоидным гормонам в условиях гиперцитокинемии [15].

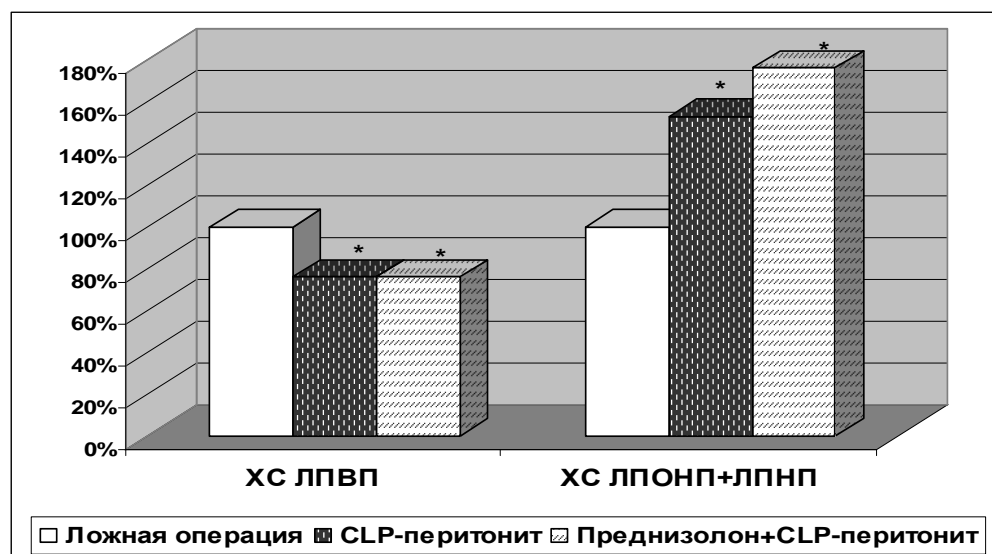


Рис. 5. Влияние преднизолон на содержание ХС ЛП в сыворотке крови крыс при CLP-перитоните

Заключение

1. Бактериальная эндотоксинемия, вызванная как введением ЛПС, так и CLP-перитонитом, сопровождается нарушением температурного гомеостаза, активацией коры надпочечников и изменением содержания ХС ЛП крови атерогенного характера: снижением содержания ХС ЛПВП и повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП.

2. Степень повышения содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови зависит от выраженности эндотоксинемии и активации коры надпочечников.

3. Действие бактериальных эндотоксинов в организме сопровождается изменением функционального состояния ГГНС, проявляющимся активацией стероидогенеза в надпочечниках и нарушением механизма отрицательной обратной связи.

4. В условиях действия в организме пирогенала экзогенные глюкокортикоиды участвуют в регуляции процессов, препятствующих снижению содержания ХС ЛПВП и усиливающих повышение уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови.

5. Введение экзогенных глюкокортикоидов при CLP-перитоните не предотвращает нарушений липопротеинового обмена, но сопровождается увеличением выживаемости животных в условиях бактериальной эндотоксинемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Thys, F.* Hydrocortisone in septic shock: too much, too little, too soon? / F. Thys, P-F. Laterre // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33, № 11. — P. 2683–2684.
2. *Matot, I.* Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites / I. Matot, C. L. Sprung // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26, № 4. — P. 627–630.
3. *Кевра, М. К.* Сепсис: новый взгляд на старую проблему / М. К. Кевра // *Бел. мед. журн.* — 2003. — № 4. — С. 25–32.

4. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И. Н. Лейдерман // *Вестн. интенсивной терапии.* — 1999. — № 2. — С. 8–13.

5. *Deitch, E. A.* Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy / E. A. Deitch // *Ann. surg.* — 1992. — Vol. 216, № 2. — P. 117–134.

6. *Панин, Л. Е.* Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. — Новосибирск: Наука, 1983. — 234 с.

7. *Van der Voort, P. H. J.* HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients / P. H. J. Van der Voort [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2003. — Vol. 29, № 12. — P. 2199–2203.

8. Лабораторные животные (разведение, содержание, использование в эксперименте) / И. П. Западнюк [и др.]. — Киев: Вища шк., 1983. — 383 с.

9. *Deitch, E. A.* Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned / E. A. Deitch // *Shock.* — 1998. — Vol. 9, № 1. — P. 1–11.

10. *Wichterman, K. A.* Sepsis and septic shock — a review of laboratory models and proposal / K. A. Wichterman, A. E. Baue, I. H. Chaudry // *J. Surg. Res.* — 1980. — Vol. 29, № 2. — P. 189–201.

11. *Burstein, M.* Sur la clarification du serum lipemique par l'heparine in vitro / M. Burstein, J. Samaille // *C. R. Acad. Sci. (Paris).* — 1955. — Vol. 241, № 9. — P. 664–665.

12. *Селье, Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.

13. *Turnbull, A. V.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action / A. V. Turnbull, C. L. Rivier // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79, № 1. — P. 1–71.

14. Эндокринологическая онкология: (Руководство для врачей) / В. М. Дильман. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.

15. *Miller, A. H.* Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function: glucocorticoid resistance and relevance to depression / A. H. Miller, C. M. Pariante, B. D. Pearce // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 461. — P. 107–116.

Поступила 20.09.2006

ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2-0.53.2/6.+613

СОВРЕМЕННЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОХРАНЫ И УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Н. В. Карташева, В. Н. Бортновский

Гомельский государственный медицинский университет

Здоровье подрастающего поколения рассматривается как неотъемлемая составляющая в общей системе социально-экономических, экологических приоритетов в государственной программе «Здоровье народа».

Ключевые слова: здоровье, дети и подростки.

CONTEMPORARY HYGIENIC ASPECTS OF CHILDREN'S AND ADOLESCENT'S HEALTH PROTECTION AND IMPROVEMENT

N. V. Kartasheva, V. N. Bortnovsky

Gomel State Medical University

Young people's health is regarded as an integral part of the general system of social-ecological and ecological priorities in the governmental program of «People's Health».

Key words: health, children and adolescents.

Введение

Здоровье подрастающего поколения рассматривается как неотъемлемая составляющая в общей системе социально-экономических приоритетов в Республике Беларусь в Государственной программе «Здоровье народа». Основные задачи связаны с превентивными, профилактическими мерами в управлении здоровьем населения через систему технологий оценки факторов риска в диагностике донозологических стадий. Разработана технология комплексного социально-гигиенического мониторинга здоровья детей и подростков Республики Беларусь. Утверждена и используется методика сбора и анализа информации о состоянии здоровья с учетом количественных интегральных оценок в баллах параметров режима дня школьника в конкретных санитарно-гигиенических условиях обучения [5, 7, 11, 12, 13, 14, 15]. Правильно организованный режим дня, рациональное распределение времени ребенка, в том числе для отдыха, ночного сна, пребывания на свежем воздухе — залог уравновешенности нервной системы и здоровья. Хороший эффект дают профилактические мероприятия, применяемые в детских реабилитационно-оздоровительных центрах круглогодичного характера. Малая двигательная активность способствует росту вегето-сосудистых дистоний, нарушений осанки [2, 8, 15].

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 30.05.2003 г. № 724 утверждена система государственных социальных стандартов, определен норматив обеспеченности детей местами в общеобразовательных дошкольных учреждениях. Желательно посещение дошкольных учреждений максимальным количеством детей с пятилетнего возраста. Организация учащихся в коллективы позволяет осуществлять целенаправленные массовые профи-

лактические и оздоровительные мероприятия. Образовательное учреждение должно исходить из двух взаимосвязанных базовых положений — образования и развития потенциала здоровья ребенка в процессе обучения, здоровьесберегающий образовательный процесс. Введена аттестация учреждений образования, планируется ввести в штаты школ ставки врачей, физическое воспитание перевести из зачетной в оздоровительную форму [2, 10, 12, 17]. Переход на предметное обучение сопровождается ломкой сложившихся стереотипов, дифференциацией в обучении, увеличением интеллектуальной нагрузки параллельно гормональным возрастным изменениям, интенсивному росту и развитию организма. Развитие и учеба ребенка должна идти не за счет резервов организма, а путем наращивания его потенциала с учетом физических и возрастных возможностей [8, 12].

Реформирование общеобразовательной системы усиливает роль профилактической медицины, семьи, самого учащегося в сохранении и укреплении здоровья, критерием которой является индекс здоровья. Индекс здоровья — это число выявленных отклонений по органам и системам к общему числу, создан алгоритм определения этого индекса. Разработан также индекс санитарно-эпидемиологического благополучия и для семьи — индекс жизнеобеспечения. Данные индексы позволяют выявить уязвимые места и целенаправленно проводить санитарно-гигиенические мероприятия [2, 15].

Выделение гигиены детей и подростков в самостоятельную дисциплину обусловлено своеобразными условиями воспитания и обучения, не совпадающими с профессиональной и общественной жизнью взрослых. Значительный вклад в гигиену детей и подростков внес Ф. Ф. Эрисман: в закономерности роста и развития; в оценоч-

ные показатели физического развития; о причинах возникновения близорукости; в разработку гигиенических нормативов по освещенности; по размерам парт и их конструкциям (парта Эрисмана); в разработку мероприятий по профилактике утомления в виде требований к расписанию [3, 4, 9]. Врачебная деятельность в области гигиены детей и подростков основывается на санитарных нормах и правилах, правительственных постановлениях, законах, актах и носит государственный характер. Однако роль семьи и самой личности также велика и неоспорима [5, 13, 14, 16, 17].

Предмет изучения, цели, задачи

Медицина детей и подростков — это наука о закономерностях роста и развития в филогенезе и онтогенезе; определении доли основных его компонентов в этом процессе; о методах и путях гигиенического регулирования здоровья подрастающего поколения при одновременном сочетании всего комплекса мероприятий с образовательным процессом. Гигиена детей и подростков — наука об охране и укреплении здоровья подрастающего поколения, о принципах и методах гигиенического нормирования условий размещения и обучения, и область практического применения от профилактического, оздоровительного, корригирующего управления процессом роста и развития организма до эффективного содействия ему в этом. Здоровье подрастающего поколения находится в руках действующего поколения — архитекторов, строителей, медиков, педагогов, представителей различных отраслей промышленности и сельского хозяйства. Они нормируют и контролируют условия пребывания; качество питания; процесс обучения; оздоровление, лечение, отдых детей и подростков. Стройная система общегосударственных мероприятий должна сочетаться с общественными и не менее важными индивидуальными мероприятиями.

Предмет изучения — общеобразовательный процесс, объект изучения — дети и подростки. Цель изучения — совершенствование системы образовательного процесса; содействие гармоничному развитию детей и подростков; коррекция деформаций опорно-двигательного аппарата, зрения, питания. Основные задачи связаны с решением проблем современной школы:

осанка, зрение, питание, здоровье [1, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17].

Растущий организм по своим анатомо-физиологическим особенностям и функциональным возможностям значительно отличается от взрослого сформированного человека. Он более чувствителен, его здоровье во многом определяется правильностью сочетания труда и отдыха, сна, цвета и света, движения, питания, освещенности, посадкой за партой, рабочим столом, достаточным объемом вентиляции и чистотой воздушной среды.

Министерство здравоохранения совместно с Министерством образования приняли к исполнению обязательный объем критериев оценки учреждения образования при аттестации с оформлением паспорта на ответственность СанПиН. В обязательный объем критериев входят 10 блоков:

1. Санитарное состояние территории учреждения.
2. Санитарно-техническое состояние здания и его инженерное благоустройство.
3. Набор площадей и оборудования помещений.
4. Световой и воздушно-тепловой режим.
5. Условия и организация учебно-воспитательного процесса (образовательного процесса).
6. Условия и организация физического воспитания.
7. Санитарное состояние пищеблока.
8. Организация питания.
9. Санитарно-противоэпидемический режим.
10. Организация медицинского обеспечения.

Оценка критериев осуществляется в баллах по каждому блоку. Учреждение может быть аттестовано при сумме баллов 740, условно аттестовано — до 370 баллов и не аттестовано при меньшем количестве баллов.

В Республике Беларусь осуществляется целенаправленная программа по сохранению здоровья учащихся. Здоровье соматическое проходит под девизом первичной гигиенической профилактики: «Я знаю, как не болеть». Здоровье физическое диагностируется по таким критериям, как длина и масса тела, массо-ростовому показателю. Психическое здоровье определяется позитивными желаниями; физическое и соматическое — возможностями адаптации, работоспособности; устойчивостью к

действию повреждающих факторов; нравственное — исполнением долга, мотивациями поведения, уровнем морально-волевых качеств [3, 7, 8, 10, 11, 12].

Гигиенические основы возрастной периодизации детей и подростков

Биологические факторы роста и развития (биологические часы) заложены природой в самом организме, а санитарно-гигиенические, социально-бытовые условия их шлифуют, корректируют. Скачкообразность роста и развития известны в гигиене как периоды «вытягивания» и «округления». Первый период связан с гормональными процессами, второй — в юношеские годы и окончания роста до 18–20 лет. Каждый возрастной период завершает определенный качественный и количественный этап накопления достижения готовности к определенной деятельности, ее реализации. Возрастная периодизация объединяет детей и подростков по биологическому и социальному статусу: воспитанию, учебе, умственной и физической нагрузке, питанию, формированию всех видов здоровья. Школьный возраст подразделяется на: младший (второе детство); средний школьный (подростковый) возраст; старший школьный (юношеский) возраст.

Возрастная периодизация необходима для обоснования системы охраны здоровья и развития физических, психических и нравственных возможностей, приемов их обучения и воспитания. Календарный, хронологический, паспортный возраст не всегда соответствует биологической зрелости, разница может составлять ± 5 лет. Причинами отставания в развитии индивида могут быть факторы питания, движения, социальные и экологические.

Ускоренное биологическое развитие в XX веке зафиксировано во всех возрастных группах. Существует несколько гипотез данного явления: современное поколение более интенсивно подвергается воздействию солнечной, радиоактивной, электромагнитной радиации; полноценное, насыщенное витаминами, биологическими пищевыми добавками питание; межнациональные браки; урбанизация; компьютеризация. Все это ставит перед гигиеной, образованием новые задачи — о сроках начала обучения в школе; о продолжительности уроков, учебы; уровнях физического развития; длине и массе тела уча-

щихся по возрастным группам; соответственно о размерах учебного оборудования, одежды и обуви; физических нагрузках; калорийности и качестве питания. Это диктует необходимость постоянного наблюдения за уровнем развития, физического здоровья детей и подростков, систематизации данных для санитарно-гигиенической регламентации условий образовательного процесса [1, 4, 6, 7, 8, 10, 16].

У детей младшего школьного возраста есть риск деформации скелета при статических позах за учебным оборудованием, костей кисти при выполнении работ. Костная система в длину опережает развитие мышечной массы. Мышечная масса начинает усиленно развиваться примерно с 10–11 лет, но неравномерно. Крупные мышечные группы спины, плеча, бедра растут быстрее, чем мелкие мышцы кисти, стопы. В силу этого для детей нужны динамические перемены не менее 5–7 минут с целью коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата. В этот же возрастной период отмечается повышенная эмоциональность, неустойчивость внимания, быстрое наступление утомления и переутомления, апатии. Требуется правильное физиологически и гигиенически обоснованное сочетание умственной и физической работы, нормирование продолжительности, характера и величины нагрузок по рангу трудности предметов.

У подростков среднего школьного возраста рост и развитие сопровождается гормональным статусом. Окостенение позвоночника и прикрепления реберных дуг еще не завершено, сохраняется опасность нарушений осанки и ее сколиотической установки. Санитарно-гигиенические нарушения по достаточности естественного освещения, искусственного, по размерам шрифта, его четкости; по величинам дистанции и дифференциации при посадке за учебным оборудованием приводит к развитию синдрома «склоненной головы». Смещение центра тяжести головы способствует мышечному напряжению, затруднению оттока венозной крови, появлению головных болей, деформации в шейно-верхнегрудном отделе позвоночника. Одновременно смещается точка опоры головы и нарушается зрение; опора грудной клетки о стол, парту деформирует ее. Возможное изменение полости — емкости грудной клетки способствует изменению ди-

намического равновесия внутригрудного и внутрибрюшного давления. Возникшие факторы риска изменяют эффективную вентиляцию всех отделов легких, приток крови к сердцу и отток в большой круг кровообращения. Неполное окостенение сращений костей таза при прыжках, соскоках, подскоках может способствовать изменению угла наклона таза, нарушению специфических функций женского организма.

Мышечная масса характеризуется как усилением роста, так и приростом ее силы, особенно у мальчиков. Правильно подобранная дозировка физических упражнений по структуре, силе, времени будет способствовать сглаживанию функциональных гормональных всплесков. В подростковом периоде необходимо через движение максимально эффективно развивать функцию дыхания, кровообращения. В старшем школьном возрасте формирование костной и мышечной систем завершается. Юноши и девушки достигают завершенности процессов роста, развития, в дальнейшем требуется только их стабилизация, поддержание физического здоровья, работоспособности [1, 3, 4, 6, 8, 10, 16, 19].

Гигиена образовательного процесса, степень готовности детей к обучению

Контроль за ростом и развитием детей и подростков, начиная с общеобразовательных дошкольных учреждений, за санитарно-гигиеническими условиями размещения и пребывания их там возложен на медицинский персонал. Все профилактические мероприятия первичного звена они проводят в полном объеме, следят за динамикой состояния здоровья дошкольников и учащихся, организуют их оздоровление. Результаты периодических осмотров позволяют оценить уровни здоровья каждого ребенка и коллектива в целом, выявить эффективность проводимых оздоровительных и комплекса санитарно-гигиенических мероприятий. Медицинский осмотр детей в возрасте 5 лет имеет особое значение для определения их степени готовности, выявления медицинских показаний и противопоказаний к обучению с 6 лет, проведению оздоровления нуждающихся в этом детей. Некоторые первоклассники плохо адаптируются к школьным условиям, имея недостаточную функциональную подготовленность при адекватном интеллектуальном уровне. Такие дети начинают чаще болеть, пропус-

кать занятия, они физически развиты ниже стандартных показателей, быстро устают, у них снижается успеваемость.

Под школьной зрелостью понимают такой уровень развития функциональных систем, который обеспечивает выполнение учениками школьной программы без ущерба для здоровья и нормального развития. Для определения степени готовности детей 5 лет к обучению с 6 лет необходимо руководствоваться Санитарными правилами и нормами организации обучения детей шестилетнего возраста № 12-79-98; СанПиН № 14-46-96; «Физическое воспитание детей и подростков, имеющих отклонения в состоянии здоровья», 1996 г.

В дошкольных учреждениях воедино соединены учебный, воспитательный процесс и профилактическая медицина, направленная на раннюю диагностику заболеваний. Наполняемость групп, начиная с дошкольной младшей и до школьной 5–6 лет, не должна быть более 20 детей, школьная возможна с наполнением до 25 детей.

Проектирование и строительство общеобразовательных учреждений проводится в соответствии с СанПиН по назначению: комплекс ясли-сад, дошкольные, специализированные, оздоровительные, для летнего отдыха, школа-сад, школа санаторного круглогодичного оздоровления. Оптимальный вариант размещения общеобразовательных учреждений внутриквартально. С 1996 г. в Республике Беларусь строятся следующие типы образовательных учреждений:

- общеразвивающее, интеллектуальное, личностное развитие и обучение;
- присмотра и ухода — меньше нагрузка на обучение;
- с углубленным направлением в работе; эстетическое, хореографическое, музыкальное, кружки, студии;
- комбинированные — сочетание разных типов;
- оздоровления средствами физической культуры.

Вместимость в городах и сельской местности определяется назначением учреждения, но обязательный гигиенический принцип — изолированность групп, классов, помещений разного назначения. Озеленение участка должно быть не менее 50%, при этом запрещено использовать ядовитые растения, с шипами — типа розы,

шиповник, барбарис, а также провоцирующие аллергию. Открытые групповые площадки для пребывания на свежем воздухе должны иметь теневые навесы, скамейки для отдыха, физкультурно-оздоровительные сооружения с беговыми дорожками, прыжковыми ямами, полосой препятствий, кольцевой дорожкой. Норматив площади на одного ребенка в дошкольном учреждении 4 м^2 , в школах — 8 м^2 . Необходимый объем вентиляции в час — соответственно 12 м^3 с двукратным обменом у дошкольников и 25 м^3 у школьников. Гигиенические требования к оборудованию и мебели — строгое соответствие росту учащихся. Для гимнастических и музыкальных занятий должен быть зал не менее 75 м^2 из расчета на 100 детей. При наличии плавательного бассейна соответствующие санитарно-гигиенические требования к душевым, воде в бассейне. Температура воды не должна быть меньше 28° , использовать питьевую воду по схеме рециркуляции с заменой 20% воды. Дезинфекция воды осуществляется методом хлорирования, бромирования, озонирования. Естественная освещенность по световому коэффициенту должна быть $1/4$ – $1/5$, коэффициент естественного освещения должен быть 2,5–2,7%. Минимальная освещенность лампами накаливания 150 люкс, люминесцентными — 300 люкс. Доска должна быть равномерно освещена софитом. Распорядок дня — стандартный, расписание занятий — с учетом ранга трудности предметов.

Для успешного воспитания и обучения детей настоятельно рекомендуется родителям определять их с 5 лет в дошкольные учреждения. Адаптируются дети к новым условиям пребывания и обучения не все одинаково. При физиологической адаптации дети не болеют, легко справляются с учебной программой. При сниженных адаптационных возможностях начинают чаще болеть ОРВИ, у них могут проявляться неадекватные невротические реакции, неврозы функциональных систем, депрессивные состояния. Питание детей и подростков должно быть питанием роста и развития, мультикомпонентным, сбалансированным, адекватным физиологическим потребностям, энергетически предобеспечивающим. Эти гигиенические основы обусловлены бурно протекающими процессами роста и развития в эти возрастные периоды. Питание, белковые

компоненты существенно влияют на развитие всех систем, интеллект. Белково-витаминная недостаточность приводит к замедлению роста и развития психомоторных и интеллектуальных реакций, ухудшению памяти. Избыток же в рационе белков ускоряет рост тела в длину, повышает предрасположенность к аллергическим реакциям. Углеводы и жиры также должны быть сбалансированы для профилактики ожирения, скрытой витаминной и белковой недостаточности. Обязательно использовать непивцевые углеводы — клетчатку, пектиновые вещества, которые подавляют гнилостную микрофлору, способствуют выведению радионуклидов, токсических веществ и стимулируют развитие в кишечнике бифидобактерий.

Двигательная потребность детей обеспечивается физкультурными занятиями, играми, утренней гимнастикой. Занятия физической культурой должны быть профилактическими по опорно-двигательному аппарату, нарушениям зрения, осанки, развития дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

К учебной мебели предъявляются соответствующие гигиенические требования и нормы. Основные требования при посадке — дистанция сидения должна быть отрицательной, при этом край стола заходит за край стула на 4 см по горизонтали. Дифференциация стола и сиденья по вертикали зависит от роста ученика и в норме составляет $1/3$ от роста. С целью компенсации вынужденных поз в перерывах необходима специальная гимнастика — ряд простых упражнений для профилактики нарушений зрения, деформаций опорно-двигательного аппарата, устранения застойных явлений и стимуляции кровообращения и дыхания.

За критерий оценки чистоты воздушной среды принята концентрация диоксида углерода, его ПДК в классе — не более 0,1%. При такой концентрации CO_2 все остальные контаминанты воздушной среды достигают предельно-допустимой концентрации и создают субъективные ощущения дискомфорта. Для санации воздуха в классах желательно иметь лампы УФ-излучения, использовать при остеклении окон увиолевыe стекла. В систему общего освещения желательно включать эритемные люминесцентные лампы — ЛЭ, которые оказывают бактерицидный эффект. Самым эффективным считается галогеновый свет, он имеет спектр

видимой части солнечного света, устраняет световое голодание, снижает зрительное утомление. Администрация школы отвечает за здоровьесберегающую педагогику, за организацию образовательного процесса.

Заключение

Здоровье подрастающего поколения, физическое развитие детей и подростков необходимо рассматривать с современных гигиенических позиций и принципов. В настоящее время меняется возрастная структура обучающихся в общеобразовательных учреждениях, возрастает объем интеллектуальной нагрузки. Инновационные методики и технологии обучения увеличивают напряжения сенсорных систем, особенно зрения. Длительные вынужденные статические позы при посадке за партой, столом при чтении, письме, работе с компьютером способствуют деформации опорно-двигательного аппарата. Смещаются точки опоры и центр тяжести головы, что обуславливает появление синдрома «склоненной головы». Деформации грудной клетки способствуют появлению факторов риска развития дыхательной и сердечно-сосудистой патологии. Двигательный голод снижает физическую и умственную выносливость, увеличивается количество учащихся с функциональными нарушениями. Таких детей и подростков для занятий физической культурой определяют в подготовительные или специальные медицинские группы (СМГ), что является не совсем правильным решением. Не используется первичная профилактика данных нарушений, а применяется вторичная профилактика, которая без врачебного контроля мало эффективна. Принято решение об изменении статуса физического воспитания с зачетной формы на оздоровительную с введением в штаты врачей. Рассматриваемая проблема более четко должна решаться на уровне не допущения факторов риска возникновения функциональных нарушений у ребенка в образовательном процессе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Вайнбаум, Я. С.* Гигиена физического воспитания и спорта: учеб. пособ. / Я. С. Вайнбаум. — М.: АСАДЕМА, 2002.
2. *Вальчук, Э.Э.* Критерии оценки медицинской эффективности деятельности санаторно-курортных организаций: Метод. рек. / Э. Э. Вальчук. — Мн., 2002.
3. *Галанов, А. С.* Психическое и физическое развитие ребенка от одного года до трех лет: метод. пособ. / А. С. Галанов. — М., 2002.
4. Гигиена: учеб. для вузов. / Под общ. ред. акад. РАМН Г. И. Румянцева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
5. Закон Республики Беларусь «О санитарно-эпидемическом благополучии населения» // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 1999. — № 54. — 2157 с.
6. *Карташева, Н. В.* Методы оценки физического развития и состояния здоровья детей и подростков: учеб.-метод. пособие / Н. В. Карташева, В. Н. Бортовский, Л. П. Мамчиц. — Гомель, 2003.
7. Обязательный объем критериев оценки учреждения образования на соответствие санитарным правилам и нормам. Аттестация учреждений образования: Метод. реком. МЗ РБ и МО РБ. — Мн., 2001.
8. Основы педиатрии и гигиены детей дошкольного возраста: учеб. пособие / Под ред. М. П. Дорошкевича, М. П. Кравцова. — Мн.: Университетское, 2002.
9. *Пивоваров, Ю. П.* Гигиена и основы экологии человека: учеб. / Ю. П. Пивоваров. — М.: АСАДЕМА, 2004.
10. *Попов, С. В.* Валеология в школе и дома / С. В. Попов. — СПб.: Союз, 1997.
11. Проект Закона Республики Беларусь «О Государственном стандарте общего образования», 2004.
12. Реформа средней общеобразовательной школы в Республике Беларусь: проблемы и перспективы // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2003. — № 75. — 4/3413.
13. Санитарные нормы и правила организации обучения детей шестилетнего возраста. СанПиН № 12-79-98. — Мн., 1998.
14. Санитарные правила и нормы «Устройства, содержания и организации учебно-воспитательного процесса общеобразовательных учреждений». СанПиН № 14-46-96.
15. Санитарные правила и нормы 2.4.4.14-5-2004 МЗ РБ. «Устройство, содержание и организация режима в детских реабилитационно-оздоровительных центрах». — Мн., 2004.
16. Санитарные правила и нормы РБ 14-9-2002. «Гигиенические требования к изданиям учебным для общего среднего образования» от 14 июня 2005 г. № 76.
17. *Сердюковская, Г. Н.* Гигиена детей и подростков: учеб. для вузов / Г. Н. Сердюковская. — М.: Медицина, 1989.
18. Система государственных социальных стандартов обслуживания населения. // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2003. — № 64. — 5/12556.
19. *Стожаров, А. Н.* Экологическая медицина: учеб. пособие / А. Н. Стожаров. — Мн., 2002.
20. Таблицы оценки физического развития детей Беларуси: метод. реком. — Гродно, 1999.

Поступила 21.09.2006

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 637.146:616.34-008:579.8.017

БИФИДОБАКТЕРИИ: ПРОБЛЕМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОБИОТИКОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Г. И. Новик, А. В. Сидоренко

Институт микробиологии НАН Беларуси, г. Минск

Обзор посвящен проблемам идентификации и классификации пробиотических видов бифидобактерий, широко используемых для производства лечебно-профилактических препаратов и продуктов функционального питания. Рассматриваются перспективы создания принципиально новых пробиотических препаратов на основе известных промышленных штаммов и возможности расширения сферы их применения.

Ключевые слова: пробиотики, бифидобактерии, идентификация, пробиотические свойства.

BIFIDOBACTERIA: THE PROBLEMS OF IDENTIFICATION AND NEW TECHNOLOGIES OF PROBIOTICS FOR MEDICINE

G. I. Novik, A. V. Sidarenka

Institute of Microbiology Belarus Academy of Sciences, Minsk

The review is devoted to the problems of identification and classification of probiotic strains of bifidobacteria that are widely used in manufacturing of medications and functional food products. It also discusses prospects of development of new probiotic products on the base of well-known commercial strains and possibilities of their wider use in different areas.

Key words: probiotics, bifidobacteria, identification, probiotic properties.

Введение

Одним из ведущих и наиболее перспективных направлений современной биотехнологии является разработка и внедрение в крупномасштабное производство пробиотиков — лечебно-профилактических препаратов и продуктов функционального питания, оказывающих позитивное влияние на здоровье человека и животных. Пробиотики, согласно наиболее общему и распространенному на сегодняшний день определению, — это живые микроорганизмы или вещества бактериального происхождения, оказывающие при естественном способе введения в соответствующих дозах благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса. По расчетам экспертов в области пищевой технологии и медицины, наиболее пер-

спективными в ближайшие годы будут разработки фармацевтических препаратов и продуктов функционального питания на основе живых микроорганизмов, преимущественно, представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, а также, в меньшей степени, выделенных из объектов окружающей среды и продуктов питания. Вероятно, это обусловлено результатами многолетних клинических исследований, касающихся лечебной и профилактической эффективности пробиотиков, которые достоверно свидетельствуют, что препараты, созданные на основе представителей нормальной микрофлоры человека, обладают наименьшими побочными эффектами при их длительном применении [4]. Необходимо подчеркнуть, что все пробиотические штаммы, применяемые в биотехнологии, должны иметь четкую морфологическую, физиолого-биохимическую, генетическую

и технологическую характеристику, достоверно установленную видовую принадлежность во избежание их фальсификации и для обеспечения возможности периодического контроля идентичности исходных пробиотических и производственных культур в процессе их использования [4, 10]. Наиболее часто для изготовления пробиотиков на основе живых микроорганизмов на сегодняшний день используют следующие виды бактерий: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus cremoris*, *S. lactis*, *S. salivarius subsp. thermophilus*, *Clostridium butyricum* [12]. Однако наиболее детально и интенсивно исследуемыми и широко применяемыми пробиотическими микроорганизмами являются различные штаммы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [14, 18]. Исходя из этого, проблема идентификации, изучения основных физиолого-биохимических и технологических свойств, а также поиск новых полезных эффектов известных промышленных видов и новых производственно ценных штаммов пробиотических бифидобактерий является одной из наиболее актуальных и требующих детальной разработки.

Целью публикации является обзор имеющихся в литературе данных, касающихся методов идентификации и дифференциации бифидобактерий, а также возможностей их применения в сфере разработки новых лечебно-профилактических средств и продуктов функционального питания.

Виды, принадлежащие к роду *Bifidobacterium*, являются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и животных. Было показано, что они колонизируют пищеварительный тракт новорожденных в течение нескольких дней после рождения и на 99% составляют микрофлору кишечника здорового грудного ребенка. С возрастом количество бифидобактерий существенно снижается, и они становятся третьими по численности, уступая *Eubacterium* и *Bacteroides*. Установлено, что хотя популяция кишечных бифидобак-

терий является достаточно стабильной, на нее оказывают значительное влияние такие факторы, как питание, антибиотикотерапия, стресс и т. д. [4].

Бифидобактерии впервые были выделены из фекалий грудных детей Тиссиером (Tissier) в 1899 году и названы им *Bacillus bifidus*. В дальнейшем таксономия и номенклатура данных микроорганизмов многократно изменялась. Их в разное время относили к таким родам как *Bacillus*, *Bacteroides*, *Tissieria*, *Nocardia*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Bacterium* и *Corynebacterium*. Вероятно, это обусловлено тем, что идентификация и классификация бактерий в первой половине XX века была основана исключительно на морфологических признаках микроорганизмов. В 1924 году Орла-Иенсен (Orla-Jensen) впервые применил биохимические методы и отделил бифидобактерий от рода *Lactobacillus*. Как самостоятельный, род *Bifidobacterium* был выделен лишь в 1974 году в связи с выявлением у представителей данных бактерий специфического фермента — фруктозо-1,6-фосфотазы, который является ключевым ферментом метаболизма углеводов [5].

Согласно современной классификации род *Bifidobacterium* относится к классу *Actinomyces* в связи с высоким содержанием GC-пар (>55 моль%) в ДНК данных микроорганизмов. На основании многочисленных физиолого-биохимических признаков и данных генетического анализа он выделен в самостоятельный порядок *Bifidobacteriales* и семейство *Bifidobacteriaceae*. На сегодняшний день описано 29 видов бактерий, относящихся к роду *Bifidobacterium*, которые изолированы из различных источников: фекалий человека и животных, ротовой полости и мочеполового тракта человека, продуктов питания и т. д. [5].

Морфологически бифидобактерии представляют собой грамположительные аспорогенные неподвижные палочки переменного размера и формы, хотя в старых культурах могут встречаться и грамотрицательные варианты. На плотных питательных средах образуют колонии в виде «гречишных зерен», «гвоздиков». При микроскопическом исследовании можно увидеть, что это слегка изогнутые и разветвленные палочки с булавовидными или шаровидными утолщениями на одном или

обоих концах, хотя бифуркации на концах могут отсутствовать. Часто встречаются скопления в виде «китайских иероглифов», «римских пятерок», однако клетки никогда не складываются в цепочки. Установлено, что морфология бифидобактерий значительно изменяется в зависимости от состава среды и времени культивирования. В неблагоприятных условиях бифидобактерии образуют разбухшие инволюционные формы [2].

Одним из важных признаков, позволяющих дифференцировать разные виды бифидобактерий, является строение их клеточной стенки. Основу клеточной стенки составляет пептидогликан (муреин), в состав которого входят N-ацетилглюкозамин, аланин, глутаминовая кислота, муравьиная кислота и орнитин либо лизин, связанные с одной или двумя аминокислотами – глицином, серином, аспарагиновой кислотой либо треонином. Полисахаридный компонент клеточных стенок представлен, главным образом, такими соединениями, как глюкоза, галактоза и рамноза, качественный и количественный состав которых может значительно варьировать у представителей различных видов и штаммов, а также в зависимости от среды и условий культивирования. Главными (мажорными) жирными кислотами, входящими в состав клеточной стенки, являются пальмитиновая, пальмитолеиновая и олеиновая кислоты, соотношение и качественный состав которых также может различаться в зависимости от среды и температуры культивирования. Различия в качественном и количественном составе основных компонентов клеточных стенок могут служить достаточно удобным и достоверным критерием для видовой идентификации бактерий данной группы. Наличие в составе клеточной стенки фосфотидилглицерола, дифосфотидилглицерола и аланилфосфотидилглицерола является специфическим для бифидобактерий признаком, который может быть использован для дифференциации представителей данного рода от других морфологически сходных организмов, в частности, лактобацилл [5]. Важным компонентом клеточных стенок являются липотейхоевые кислоты. Показано, что многие пробиотические свойства бифидобактерий связаны именно с этими соединениями. Присутствующие в структуре

клеточной стенки липотейхоевые кислоты отвечают за способность бактерий к адгезии к клеткам слизистой кишечника человека и животных, обеспечивают высокую специфичность связывания. Недавно было установлено, что липотейхоевые кислоты могут не только сами выступать в качестве антигенов, но и служить носителями для других антигенов, обеспечивая введение их в определенные целевые ткани и органы, в которых они должны вызвать специфическую иммунологическую реакцию. Кроме того, на сегодняшний день доказаны адьювантные свойства данных соединений [17]. В экспериментах на животных выявлена иммуностимулирующая функция муреина и липотейхоевых кислот клеточных стенок бифидобактерий, связанная с активацией пролиферации лимфоцитов, включая В-лимфоциты и макрофаги, увеличением количества цитокинов, интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и γ -интерферона [11].

Оптимальной температурой роста для большинства штаммов бифидобактерий, выделенных от человека, является 37–40°C, в то время как температурный оптимум для бактерий, изолированных из кишечника других животных, немного выше — 41–43°C. Рост практически всех штаммов прекращается при температуре ниже 20°C и выше 46°C. Оптимальное значение pH варьирует в пределах 6,5–7,0. При pH ниже 5,0 и выше 8,0 рост микроорганизмов приостанавливается, хотя данный показатель может варьировать у представителей различных штаммов. Так, недавно описанный вид *B. thermoacidophilum* отличается от других видов по температурному оптимуму (49,5°C) и оптимальному значению pH (4,0). Бифидобактерии являются облигатно-анаэробными организмами, поэтому они не растут в атмосфере кислорода и на средах с повышенным окислительным потенциалом. Однако недавно было показано, что некоторые виды, такие как *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis* могут расти в присутствии небольшого количества кислорода, что связано с наличием у них таких ферментов, как супероксиддисмутаза и каталаза. Данные ферменты характеризуются низкой активностью, уровень которой и определяет степень толерантности определенного штамма к кислороду. Установлено также, что в процессе

культивирования многие бифидобактерии приобретают способность развиваться в присутствии незначительного количества кислорода [2, 5].

Следует отметить, что бифидобактерии являются очень требовательными к составу сред культивирования. Они не растут на синтетических средах. Для их культивирования применяют сложные среды, содержащие источник углерода, в качестве которого могут выступать различные углеводы, бикарбонат или углекислый газ, но не могут служить органические кислоты, жирные кислоты или аминокислоты, органические источники азота, в качестве которых обычно используется цистеин или цистин, и факторы роста. В частности, обнаружена потребность некоторых штаммов в аланине, изолейцине, лизине, аргинине и глутаминовой кислоте. Для поддержания многих штаммов бифидобактерий требуется добавление в среду пантотеновой кислоты, биотина, рибофлавина, никотиновой кислоты, парааминобензойной кислоты, пуринов и пиримидинов. Установлено, что большинство бифидобактерий хорошо растет на средах с низким окислительным потенциалом в присутствии таких редуцирующих агентов, как аскорбиновая кислота, цистеин или тиогликолат [2, 5, 10].

Одним из признаков, используемых для идентификации бифидобактерий, является их способность ферментировать различные углеводы. Все виды бифидобактерий могут сбраживать лактозу, однако большинство штаммов проявляет низкую β -галактозидазную и протеолитическую активность и не сквашивает стерильное молоко. Все бифидобактерии ферментируют глюкозу, галактозу и фруктозу. Штаммы, изолированные от людей, также сбраживают лактулозу и N-ацетилглюкозамин. Описанные биохимические свойства коррелируют с наличием у них α - и β -галактозидаз и N-ацетил- β -глюкозаминидазы, которая обнаруживается, главным образом, у видов, изолируемых от детей грудного возраста [15]. Ключевым ферментом в метаболизме углеводов является фруктозо-6-фосфатаза, осуществляющая расщепление фруктозо-6-фосфата до эритрозо-4-фосфата и ацетил-1-фосфата. На обнаружении у бактерий фруктозо-6-фосфат фосфокетолазы основан энзиматически-колориметрический метод ко-

личественного определения бифидобактерий в исследуемом материале [8]. Основными продуктами метаболизма при сбраживании глюкозы являются уксусная и L(+)-молочная кислоты, которые образуются в молярном соотношении 3:2, а также небольшие количества муравьиной и янтарной кислот. Масляная и пропионовая кислоты не образуются. Бифидобактерии являются каталазоотрицательными организмами, не образуют сероводород и углекислый газ, не восстанавливают нитраты в нитриты, не разжижают желатин. Большинство штаммов, за исключением *B. bifidum* и *B. infantis*, не обладает уреазной активностью [2, 5, 10].

Для дифференциации бифидобактерий, выделенных от человека, от бифидобактерий иного происхождения, а также лактобацилл разработан метод, основанный на определении у исследуемых культур ряда ферментов: α -глюкозидаз, α -галактозидаз, альдегид-лиаз, фруктозо-6-фосфат фосфокетолаз. Показано, что принадлежность микроорганизма к роду *Bifidobacterium* может быть установлена при наличии у исследуемого штамма α -глюкозидазы и α -галактозидазы. Отсутствие у грамположительных палочковидных бактерий, изолированных из кисломолочных продуктов, α -галактозидазы позволяет осуществить быструю дифференциацию бифидобактерий от представителей рода *Lactobacillus* [8]. Для выявления бифидобактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры человека, в биоматериале, включая пробиотики и кисломолочные продукты, используется метод высева на специальные селективные среды [7] или модифицированную МРС-среду, содержащую 100 ммоль 5-бром-4-хлор-3-индолил- α -D-галактозида (X- α -Gal). На этой среде бифидобактерии в анаэробных условиях формируют колонии голубого цвета, в то время как представители бактерий других видов образуют бесцветные или слегка окрашенные в голубой цвет колонии [4]. Исследование электрофоретической подвижности β -галактозидаз, присутствующих у бифидобактерий, позволяет дифференцировать виды *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis* между собой [16].

В последние годы для обнаружения и количественного учета бифидобактерий в

материалах различного происхождения все большее распространение получают молекулярно-генетические методы исследования. Наиболее часто для идентификации видов и дифференциации штаммов бифидобактерий используют такие современные методы, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) в ее различных вариациях (РАПД-ПЦР, мультипраймерная ПЦР, ПЦР с использованием видоспецифических праймеров и др.), метод ДНК-ДНК и ДНК-РНК гибридизации, рестрикционный анализ и исследование нуклеотидной последовательности 16S рРНК. Однако, согласно некоторым данным, анализ нуклеотидной последовательности 16S рРНК не является достаточно точным и удобным для идентификации видов *Bifidobacterium*. Для этих целей представляется более целесообразным изучение нуклеотидной последовательности гена белка теплового шока массой 60 кДа (HSP60), который содержится в единственной копии в геноме всех бифидобактерий и на основании последовательности которого строится филогенетическое древо данных микроорганизмов [10].

Что касается пробиотических свойств и характеристик штаммов бактерий, принадлежащих к роду *Bifidobacterium*, следует отметить, что именно бифидофлоре принадлежит ведущая роль в поддержании и нормализации микробиоценоза кишечника, сохранении неспецифической резистентности организма, улучшении белкового, углеводного, витаминного и минерального обмена. Имеются сведения, что бифидобактерии являются «поставщиками» ряда незаменимых аминокислот, витаминов, установлена их противоопухолевая и антимутагенная активность, способность мобилизовать иммунную систему и снижать уровень холестерина в крови. Более того, данные многолетних клинических испытаний достоверно свидетельствуют, что профилактические и лекарственные препараты, созданные на основе представителей рода *Bifidobacterium*, обладают минимальными побочными эффектами даже при их длительном применении. Разнообразные положительные эффекты, оказываемые на организм хозяина бактериями данного рода, позволяют рассматривать бифидобактерии как основу для создания препаратов, обладающих многофакторным регуляторным и сти-

мулирующим воздействием на организм, и использовать бифидосодержащие препараты не только для медицинских целей, но и для ежедневного потребления [4].

В России к началу 90-х годов только четыре штамма бифидобактерий были разрешены к применению для производства лечебных препаратов и продуктов функционального питания — *B. bifidum* 1, *B. bifidum* 791, *B. bifidum* ЛВА-3, *B. longum* В379М. На сегодняшний день выделен и охарактеризован по биологическим и технологическим свойствам ряд других бифидобактерий, в частности, относящихся к видам *B. adolescentis* и *B. brevis*, которые проходят полный цикл клинических и производственных испытаний. Рассматривается возможность использования наиболее ценных штаммов указанных видов в качестве фармакопейных [4]. В странах Южной Америки, Европы и Азии подавляющее большинство лечебно-профилактических препаратов и продуктов функционального питания готовится на основе производственных штаммов *B. bifidum*, *B. longum*, *B. lactis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. animalis*, реже *Bifidobacterium* sp. (таксономически не идентифицированных) [19].

B. bifidum наиболее часто является компонентом пробиотических продуктов. Показано, что препараты на основе бактерий данного вида обладают выраженным антионкогенным действием, которое, предполагают, связано с ингибированием представителями данного вида продукции некоторых кишечных ферментов, в частности, β -глюкуронидазы, участвующих в превращении прокарциногенов в карциногены. Препараты на основе *B. bifidum* находят применение для профилактики и лечения язвенных колитов и других воспалительных заболеваний ЖКТ, диареи различного происхождения, так как они способствуют нормализации естественного микробиоценоза кишечника. Прием препаратов на основе живых бактерий данного вида стимулирует иммунную систему, способствует увеличению количества периферических лимфоцитов, обладающих фагоцитарной активностью [15]. К настоящему времени созданы эффективные фармакологические средства на основе компонентов клеток данных бактерий. В частности, недавно была продемонстрирована противоязвенная активность полисахаридной фракции клеток *B. bifidum*, одна-

ко оказалось, что данной активностью обладали лишь те полисахариды, в составе которых содержалось более 60% рамнозы. Более того, установлено, что полисахариды с высокой концентрацией рамнозы также стимулируют образование эпидермального фактора роста и продукцию б-кетопростагландина. Имеются сведения о получении из клеточных стенок данных бифидобактерий препаратов, обладающих иммуногенной активностью и выраженным гипотензивным действием [20]. Исходя из перечисленных полезных эффектов, штаммы *B. bifidum* широко используются в производстве продуктов функционального питания, не учитывая то обстоятельство, что представители данного вида являются особенно требовательными к поддержанию анаэробных условий и стерильности в процессе культивирования по сравнению с другими бифидобактериями, изолированными от человека и животных. Поэтому многие исследователи ставят под сомнение сохранение жизнеспособности этих микроорганизмов во время производства и хранения получаемых продуктов [10].

Пробиотическая культура *B. longum* прошла широкие клинические испытания, в результате которых было установлено, что пробиотики и продукты функционального питания, созданные на основе данного вида, эффективны при лечении запоров и диареи различного происхождения. Они улучшают усвоение кальция, стимулируют иммунные защитные механизмы, обладают лечебным и профилактическим противоопухолевым эффектом [3]. Противомикробное действие препаратов, содержащих живые клетки *B. longum*, связано с продукцией бактериями большого количества органических кислот, а также соединения белковой природы молекулярной массой около 100 кДа, которое, как установлено в экспериментах *in vitro*, блокирует адгезию патогенных микроорганизмов к слизистой кишечника. Кроме того, показано, что прием пробиотических средств на основе бактерий данного вида совместно с эритромицином значительно облегчает симптомы дисбактериоза, связанного с приемом антибиотиков [4]. Препараты на основе водорастворимых субстанций, выделенных из клеток этих бактерий, эффективно снижают кровяное давление [15]. Экспериментально пока-

зана способность отдельных штаммов *B. longum* уменьшать уровень холестерина в крови, обусловленная аккумуляцией этого стероидного соединения в их клеточных мембранах [9]. Недавно были опубликованы данные, что не только сами бактерии, но и конденсаты культуральной жидкости *B. longum* при их оральном применении способны ингибировать транслокацию кишечных микроорганизмов из полости пищеварительного тракта в мезентериальные лимфоузлы, усиливать фагоцитоз и бактерицидную активность макрофагов, изменять соотношение CD4 и CD8 клеток, а также снижать частоту возникновения опухолей толстого кишечника [13].

B. infantis является представителем нормальной микрофлоры ЖКТ человека и животных. Было показано, что бактерии данного вида подавляют развитие патогенных микроорганизмов в полости кишечника за счет продукции молочной и уксусной кислот, а также внеклеточных липофильных соединений (противомикробных факторов) молекулярной массой свыше 3500 Да. Установлено, что большинство представителей *B. infantis* могут продуцировать ряд аминокислот и витаминов группы В, таким образом участвуя в нормализации белкового и витаминного обмена. Кроме того, отмечено гипотензивное, противоопухолевое и иммуностимулирующее действие препаратов на основе промышленных штаммов данного вида [15]. Недавно в экспериментах на животных была выявлена выраженная адъювантная активность клеточных стенок бактерий этого вида [20].

Хотелось бы отметить, что подавляющее большинство внедренных в практику пробиотиков конструировалось на основе живых бифидобактерий. Однако в последние годы стали активно разрабатываться пробиотические препараты, в состав которых входят не клетки бактерий, а те или иные структуры клеток или очищенные и охарактеризованные метаболиты микроорганизмов. В частности, существуют сведения о высокой противоопухолевой активности клеточных стенок бифидобактерий, которая, согласно результатам экспериментов на животных, равна антиопухолевому эффекту циклофосамида. Комбинированное назначение клеточных стенок бифидобактерий и циклофосамида обес-

печивало уменьшение опухолей у 80–100% животных, в то время как введение только антибиотика или препаратов клеточных стенок приводило к уменьшению опухолей у 30–50% опытных животных. Кроме того, отмечена усиленная миграция нейтрофилов в опухоли при назначении очищенного экстракта клеточных стенок бифидобактерий [1].

В настоящее время имеются публикации о разработке на основе пробиотических штаммов бифидобактерий лекарственных препаратов и продуктов функционального питания с дополнительными специфическими лечебно-профилактическими эффектами. В перспективе, учитывая современные достижения генетики и молекулярной биологии, можно ожидать создания принципиально новых бифидосодержащих препаратов, сочетающих в себе несколько различных лечебно-профилактических свойств [4].

Заключение

Подводя итог, хотелось бы отметить, что анализ литературных данных однозначно свидетельствует, что бифидобактерии на сегодняшний день являются наиболее перспективными пробиотическими микроорганизмами, широко используемыми в биотехнологии, особенно в сфере разработки кисломолочных продуктов, продуктов функционального питания и лечебно-профилактических препаратов. Учитывая многообразие уже существующих на рынке пробиотиков, а также перспективы развития этой отрасли пищевой и медицинской биотехнологии, необходимы более тщательные и детальные исследования бактерий этого рода. Многие свойства бифидобактерий все еще остаются не изученными, большое количество видов и штаммов требуют более детального исследования и описания. Более того, постоянно открываются новые стороны полезного действия бифидобактерий. Область использования микроорганизмов данного рода постоянно расширяется, поэтому изучение морфологических, физиолого-биохимических, генетических, технологических свойств и клинических эффектов бифидобактерий, а также разработка новых методов идентификации и дифференциации данных микроорганизмов является весьма перспективным и актуальным направлением исследований. Поиск новых высокотехнологичных штаммов или новых полезных свойств у представителей уже охарактеризо-

ванных видов важен для расширения возможностей их использования в различных отраслях современной биотехнологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Манвелова, М. А. Современное состояние и тенденции развития мирового рынка лечебно-диетических препаратов, изготовленных с использованием бифидобактерий и бифидогенных факторов. — В кн.: Медицинские аспекты микробной экологии / М. А. Манвелова, Н. Г. Плясунова. — М., 1991. — С. 18–26.
2. Банникова, Л. А. Микробиологические основы молочного производства: справочник / Л. А. Банникова, Н. С. Королева, В. Ф. Семенихина; под. ред. канд. техн. наук Я. И. Костина. — М.: Агропромиздат., 1987. — 400 с.
3. Плок, Й. Тенденции рынка пробиотиков и пробиотических культур Wiesby // Тез. конф. «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека» / Й. Плок, Ф. Верхан. — М., 1999. — С. 40.
4. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том III: Пробиотики и функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ, 2001. — 288 с.
5. Arunachalam, K. D. Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology / K. D. Arunachalam // Nutrition Research. — 1999. — Vol. 19, № 10. — P. 1559–1597.
6. Bibiloni, R. An enzymatic-colorimetric assay for the quantification of Bifidobacterium / R. Bibiloni, P.F. Perez, G.L. De Antoni // J. Food Protection. — 2000. — Vol. 63, № 3. — P. 322–326.
7. Callicchia, M. L. Selective enumeration of *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium* and streptomycin-resistant *Lactobacillus acidophilus* from a mixed probiotic product / M. L. Callicchia // J. Food protect. — 1993. — Vol. 56, № 11. — P. 954–957.
8. Chevalier, P. Detection of *Bifidobacterium* species by enzymatic methods / P. Chevalier, D. Roy, P. Ward // J. Appl. Bacteriol. — 1990. — Vol. 68, № 6. — P. 619–624.
9. Dambekodi, P. C. Incorporation of cholesterol into the cellular membrane of *Bifidobacterium longum* / P. C. Dambekodi, S. E. Gilliland // J. Dairy Sci. — 1998. — Vol. 81, № 7. — P. 1818–1824.
10. Doleyres, Y. Technologies with free and immobilized cells for probiotic bifidobacteria production and protection / Y. Doleyres, C. Lacroix // Int. Dairy J., 2005 — Vol. 15. — P. 973–988.
11. Fangang, He. Bifidobacteria and Lactobacilli Exhibited Different Mitogenic Activity on Murine Splenocytes / H. Fangang Morita, A.C. Ouwehand // Intern. J. of Probiotics and Prebiotics. — 2006. — Vol. 1, № 1. — P. 77–82.
12. Fuller, R. Probiotics in man and animals / R. Fuller // J. Appl. Bacteriol. — 1989. — Vol. 66. — P. 365–378.

13. Itoh, K. Culture condensate of *Bifidobacterium longum* as biogenics: Prevention of bacterial translocation and colorectal tumors / K. Itoh [et al.] // *Microb. Ecol. Health Dis.* — 1999. — Vol. 11, № 2. — P. 112.
14. Parvez, S. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health / S. Parvez [et al.] // *J. Appl. Microbiol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 1171–1182.
15. Picard, C. Revier article: Bifidobacteria as probiotic agents — physiological effects and clinical benefits / C. Picard [et al.] // *AP&T.* — 2005. — Vol. 22. — P. 495–512.
16. Roy, D. Characterization of Dairy-Related Bifidobacteria and Development of a fermented Dairy Product / D. Roy // 8th Intern. Symp. Lactic Acid Bacteria and Human Health, 1993, August, 27, Seul, Publ. R&D Center, Korea Yacult Co., Ltd. — 1998. — P. 358–374.
17. Sekine, K. Adjuvant activity of the cell wall of *Bifidobacterium infantis* for *in vivo* immune responses in mice / K. Sekine // *Immunofarmacol. Immunotoxicol.* — 1994. — Vol. 16, № 4. — P. 589–609.
18. Saxelin, M. Probiotics and other functional microbes: from markets to mechanisms / M. Saxelin // *Current Opinion in Biotechnol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 204–211.
19. Saloff-Coste, C. J. Bifidobacteria / C. J. Saloff-Coste // *Danone World Newsletter.* — 1997. — № 16. — P. 1–12.
20. Sasaki, T. Enhancement of Cytotoxic Activity of Lymphocytes in mice by oral Administration of Peptidoglycan Derived from *Bifidobacterium thermophilum* / T. Sasaki, S. Fukami // *J. Vet. Med. Sci.* — 1994. — Vol. 56, № 6, P. 1129–1133.

Поступила 25.10.2006

УДК 616.33 – 005.1 – 07

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СКРЫТОЙ ПОТЕРИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

При кровопотере менее 50 мл в сутки клинические проявления стерты, а примесь крови в кале оказывается невидимой глазом. Подобные потери крови наблюдаются у 80% больных гастродуоденальными язвами, и как правило, при их обострении. Самым дешевым и широко используемым методом ее выявления является анализ кала на скрытую кровь. Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования различных вариантов определения скрытой крови в кале (гемоккульт-теста и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале) в качестве скринингового метода в диагностике скрытых кровотечений при гастродуоденальных язвах. Наше исследование показало, что гемоккульт-тест значительно превосходит по чувствительности и специфичности иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в диагностике скрытой кровопотери у больных гастродуоденальными язвами, что делает предпочтительным его использование в качестве скринингового метода для выявления скрытых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: гастродуоденальные язвы, скрининговая диагностика, тесты на скрытую кровь в кале.

METHOD OF LATENT BLOOD LOSS DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCERS

E. I. Mikhailova

Gomel State Medical University

With blood loss of 50 ml a day there is no clinical signs, and blood presence in feces remains invisible. Losses like this are present in 80% of patients with gastroduodenal ulcers and, as a rule, present at complications. The cheapest and commonly used method of its detection is the occult blood feces analysis. The aim of the present investigation was to study the efficiency of different methods of occult blood feces analyses (hemocult and immune-chemical occult blood feces analy-

ses) as a screening method of the gastric cancer diagnostics. The investigation has revealed that hemocult analysis is much more specific and sensitive than immune-chemical occult blood feces analysis in the diagnostics of the latent blood loss in patients with gastroduodenal ulcers which makes it more useful as a screening method to detect latent bleeding in upper regions of the GI tract.

Key words: gastroduodenal ulcers, screening methods of diagnostics, fecal occult blood test.

Введение

Гастродуоденальные язвы являются весьма распространенной патологией, актуальность которой во многом обусловлена сложностью этиологии и патогенеза, частым рецидивированием, а также недостаточной эффективностью проводимой терапии.

Говоря о частоте и распространенности гастродуоденальных язв, следует отметить, что данные конца XIX века, основанные на секционных наблюдениях, свидетельствуют о значительном преобладании желудочной локализации язв над дуоденальной. Однако уже с 30-х годов XX столетия стали доминировать язвы 12-перстной кишки. В СССР в 40-х годах локализация язв в желудке и 12-перстной кишки встречалась примерно с одинаковой частотой, во время Великой Отечественной войны вновь стали преобладать язвы желудка (60–70%), при этом изменился и возраст больных (преобладающий — 30–40 лет). В настоящее время в экономически развитых странах язвы желудка и 12-перстной кишки соотносятся как 1 : 4. Это соотношение может меняться в зависимости от возраста и географических особенностей, но тенденция сохраняется [1].

Данные мировой статистики свидетельствуют, что гастродуоденальные язвы являются одним из наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов (6–10% взрослого населения), но в развитых странах в последние годы отмечается истинное снижение заболеваемости и уменьшение частоты тяжелых осложнений. В значительной мере это обусловлено улучшением диагностики и повышением эффективности консервативного лечения. Тем не менее заболеваемость гастродуоденальными язвами остается высокой. Ежегодно под диспансерным наблюдением находится более 1 млн. больных гастродуоденальными язвами, каждый второй лечится стационарно, свыше трети пользуются листом временной нетрудоспособности повторно [1].

В России около 1,5–5% взрослого населения страдает гастродуоденальными яз-

вами [2]. В Москве в 2002 г. распространенность гастродуоденальных язв составила 3638 человек на 100 тыс. населения. Сохраняющаяся высокая распространенность этой патологии является одним из факторов значительного материального ущерба для любого государства [2], поскольку на ее лечение уходит значительная часть бюджета здравоохранения, что безусловно представляет важную для общества медико-социальную и экономическую проблему.

Кровотечение является наиболее частым осложнением гастродуоденальных язв. Язвенное кровотечение наблюдается у 15–20% больных гастродуоденальными язвами, чаще с локализацией язв в желудке. Оно возникает с одинаковой частотой во всех возрастных группах, чаще у мужчин. В 20–25% случаев гастродуоденальные язвы манифестируют кровотечением [3]. Оно проявляется рвотой содержимым типа кофейной гущи или черным дегтеобразным стулом. Иногда на первое место выходят общие расстройства (слабость, потеря сознания, снижение артериального давления, тахикардия). При кровопотере менее 50 мл в сутки клинические проявления стерты, а примесь крови в кале оказывается невидимой глазом. Подобные потери крови наблюдаются у 80% больных гастродуоденальными язвами и сопровождаются, как правило, обострением болезни. Самым дешевым и широко используемым методом их выявления является анализ кала на скрытую кровь, чаще всего основанный на обнаружении обладающего пероксидазной активностью гемоглобина с помощью гваякового теста, бензидиновой или пирамидиновой пробы. По данным российских ученых, из тестов на скрытую кровь в кале наименее чувствительной является проба Вебера с гваяковой смолой; ее положительный результат характеризует кровопотерю не менее 30 мл/сут, в то время как проба с бензидином бывает положительной при суточной кровопотере 10–15 мл. С другой стороны, из-за высокой чувстви-

тельности бензидиновая проба менее достоверна, так как ее результат значительно зависит от влияния катализаторов, содержащихся в пищевых продуктах [4]. Большинство тестов, используемых в амбулаторной практике, основаны на клее «гваяк», который может окисляться в присутствии пероксидазы и перекиси водорода. Тест желателно проводить с пробами, взятыми из нескольких порций кала (3 последовательных дефекации). За несколько дней до исследования рекомендуется исключить употребление мяса, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты железа и антиоксиданты типа витамина С. Разработаны несколько вариантов данного теста («Немосcult», «Немосcult II»), чаще всего используемые в скрининговой диагностике колоректального рака. Преимущество этого метода состоит в относительно небольшой стоимости и технической простоте теста: пациент может проводить его в домашних условиях [5].

Иммунохимические тесты определения скрытой крови в кале, основанные на иммунологической реакции с человеческим гемоглобином, не требуют специальной диеты и ограничения приема медикаментов [6, 7]. Одной из модификаций иммунохимических тестов является «FOBT INSURE», который имеет более простую технику исполнения, так как оснащен щеткой с длинной ручкой, позволяющей забирать материал без использования дополнительных емкостей с последующим количественным определением фекальной крови.

Однако иммунохимические тесты на скрытую кровь в кале используются реже из-за более высокой стоимости и необходимости их постановки в условиях лаборатории.

Изотопные методы (с радиоактивным хромом — ^{51}Cr) позволяют определять скрытую кровь в кале количественным способом. Они более специфичны, чем пероксидазные тесты, однако менее практичны для широко-масштабных скрининговых исследований и используются только для определения следовых количеств крови. Комбинация с другими методами может позволить уточнить локализацию источника кровотечения. Чувствительность изотопных методов составляет 5 мл крови/сут [4].

К еще одному типу методов определения скрытой крови в кале относится гемо-

порфириновая проба, основанная на реакции флюоресценции дикарбоксилированных порфиринов. Таким образом возможно определение содержания гемоглобина, миоглобина, гемов и порфиринов гемодериватов. Следовательно, при проведении гемопорфириновой пробы необходимы соблюдение диеты и ограничение приема медикаментов, как при использовании реакции с гваяковой смолой. Чувствительность метода низкая [7], его проведение требует постановки сложных лабораторных тестов, а стоимость одного исследования настолько велика, что исключает его массовое использование.

Таким образом, к основным достоинством анализа кала на скрытую кровь следует отнести простоту исследования и его относительную дешевизну, к основным недостаткам — ложнопозитивные результаты, т.е. наличие скрытой крови в кале может быть вызвано потребленной кровью животных (при потреблении сырого мяса) или овощей с высоким содержанием пероксидазы, и ложнонегативные результаты, если потребляется большое количество витамина С, который ингибирует реакцию [2, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования различных вариантов определения скрытой крови в кале (гемоккульт-теста и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале) в качестве скринингового метода в диагностике скрытых кровотечений при гастродуоденальных язвах.

Материал и методы

Мы изучали 36 пациентов с гастродуоденальными язвами, 43 больных раком желудка и 27 пациентов с желудочными диспепсиями в возрасте от 17 и до 80 лет (средний возраст $45 \pm 6,82$ лет).

Среди пациентов с гастродуоденальными язвами было 20 мужчин и 16 женщин. Из них 9 больных относились к возрастной группе от 30 до 40 лет, 6 — от 40 до 50 лет, 10 — от 50–60 лет и 1 пациент был старше 60 лет. Клинически у 11 больных преобладала абдоминальная боль, у 9 — дисмоторная диспепсия, у 7 — запоры и у 9 пациентов превалирование какого-то одного синдрома не наблюдалось. Язвы с локализацией в желудке диагностированы у 15 больных, с локализацией в двенадцатиперстной кишке — у 21 пациента. Из них

до 0,6 см в диаметре было 12 язвенных дефектов, от 0,6 до 1,5 см — 21 и 1 язвенный дефект имел диаметр более 1,5 см.

Верификация диагнозов проводилась на основе клинической картины с учетом данных, полученных при эндоскопическом исследовании желудка и 12-перстной кишки, при необходимости с морфологическим изучением взятых при этом биоптатов. Для исключения синдромосходной патологии больным проводилось УЗ-исследование органов брюшной полости, а в ряде случаев и колоноскопия. Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью гемокульт-теста, произведенного фирмой «gabOkkult», Германия и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6 фирмы StatSoft Inc. (США). Для анализа различия частот в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что тесты на скрытую кровь в кале оказались положительными у 11 больных гастродуоденальными язвами, у 25 пациентов с раком желудка и у 5 больных функциональной диспепсией. Это составило 30,56%, 58,14%, 18,52% от общего числа обследуемых в каждой из групп соответственно.

Гемокульт-тест был положительным у 13 из 21 больных раком желудка, у 5 из 12 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 1 из 9 обследованных этим методом больных функциональной диспепсией.

Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 6 из 24 больных гастродуоденальными язвами, у 12 из 22 пациентов — с раком желудка и у 4 из 18 больных — функциональной диспепсией.

Вычисление точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных раком желудка по сравнению с пациентами, страдающими гастродуоденальными язвами ($p < 0,05$). Частота же выявления положительной пробы на скрытую кровь в кале, согласно точному критерию

Фишера, достоверно не отличается у пациентов с гастродуоденальными язвами и больных функциональной диспепсией ($p > 0,05$).

Положительный иммунохимический тест на скрытую кровь в кале больных раком желудка достоверно чаще встречается по сравнению с пациентами, имеющими гастродуоденальные язвы ($p < 0,05$). Частота положительных проб в группах больных гастродуоденальными язвами и функциональной диспепсией была без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Гемокульт-тест не показал достоверных различий в частоте обнаружения положительных проб ни между группами «гастродуоденальные язвы — рак желудка» ($p > 0,05$), ни между группами «гастродуоденальные язвы — функциональная диспепсия» ($p > 0,05$).

Чувствительность гемокульт-теста в диагностике гастродуоденальных язв оказалась равной 41,7%, специфичность — 88,9%, положительная прогностическая ценность — 83,3%, отрицательная прогностическая ценность — 53,3%, точность — 61,9%; те же показатели, но по отношению к иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале равнялись 25,0%, 77,8%, 60,0%, 43,8% и 47,6% соответственно (рис. 1).

Таким образом, гемокульт-тест статистически незначимо превосходит по чувствительности ($p > 0,05$) и специфичности ($p > 0,05$) иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

Действие иммунохимических тестов на скрытую кровь в кале основано на иммунологической реакции антител к антигенам глобина человеческого гемоглобина, для которой не требуется в отличие от гемокульт-теста, основанного на клее «гваяк», присутствия неизмененного гемоглобина. Так как глобин с помощью энзимов подвергается превращениям в желудке и тонкой кишке, иммунохимические тесты не должны реагировать на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Это предположение в своем исследовании подтвердил Roskey с соавт., доказав, что гемокульт-тест чаще, чем иммунохимический тест реагирует на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Более того, Roskey с соавт., исследовав 10 здоровых добровольцев, которые в течение нескольких дней выпивали по 20 мл собственной крови, по-

лучил положительные пробы на гемоккульт-тест и отрицательные — на иммунохимический тест [8]. Мы считаем, что различия в частоте выявления скрытой крови в кале у

здоровых и пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями можно объяснить скоростью транзита и энзимными возможностями желудочно-кишечного тракта.



Рис. 1. Диагностические возможности фекальных маркеров в неинвазивной диагностике гастродуоденальных язв

Заключение и выводы

1. Положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных раком желудка по сравнению с пациентами, страдающими гастродуоденальными язвами.

2. Частота выявления положительной пробы на скрытую кровь в кале достоверно не отличается у пациентов с гастродуоденальными язвами и больных функциональной диспепсией.

3. Чувствительность гемоккульт-теста по отношению к гастродуоденальным язвам составила 41,7%, специфичность — 88,9%, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 25,0% и 77,8% соответственно.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что гемоккульт-тест превосходит по чувствительности и специфичности иммунохимический тест на скрытую кровь в кале и в силу своей достаточно высокой специфичности может быть рекомендован в качестве скринингового теста в выявлении скрытых кровотечений при гастродуоденальных язвах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Минушкин, О. Н.* Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки / О. Н. Минушкин // Фармацевтический вестник. — 2000. — № 48. — С. 56–63.

2. *Гусейзаде, М. Г.* Клинико-экономический анализ применения ранитидина и фамотидина для лечения язвенной болезни 12-перстной кишки / М. Г. Гусейзаде // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 92–101.

3. Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. / Ф.И. Комаров [и др.]; под общ. ред. Ф. И. Комарова. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1.: Болезни пищевода и желудка. — 671 с.

4. Скрининговая ультразвуковая диагностика рака ободочной кишки / С. И. Пиманов [и др.] // SonoAce International. — 2002. — № 10. — С. 5–11.

5. *John, D. S. B.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis / D. S. B. John, G. P. Young // Pract. Gastroenterol. — 1992. — № 8. — P. 19–23.

6. *Ahlquist, D. A.* Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia / D. A. Ahlquist [et al.] // JAMA. — 1993. — Vol. 269. — P. 1262–1267.

7. *Mandel, J. S.* Colorectal cancer screening / J. S. Mandel // Cancer metastasis REV. — 1997. — Vol. 16. — P. 263–279.

8. *Daniel, L.* Noninvasive Testing for Colorectal Cancer: A Review / L. Daniel [et al.] // Am J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, № 6. — P. 1393–1403.

Поступила 20.11.2006

УДК 616.36-002:616-097

**ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА
И ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ГЕПАТИТ С- ВИРУСНОЙ (HCV-) ИНФЕКЦИИ**

**В. М. Мицура, О. В. Пантелеева, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев,
И.Л. Павлович, А.В. Воропаева, Аль-Ханса Аль-Шаби**

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная инфекционная клиническая больница**

С целью оценки значения иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики HCV-инфекции, обследовано 500 больных с острыми и хроническими формами HCV-инфекции. В сыворотках крови этих больных определялись РНК HCV с помощью ПЦР и антитела к HCV (анти-HCV tot и у 35 больных анти-HCV IgM). Положительные результаты ПЦР наблюдались у 83% больных и чаще соответствовали повышенным значениям АЛТ ($\chi^2 = 25,01$; $p = 0,0001$). Положительные результаты ПЦР и ИФА наблюдались в 81,8% случаев, отрицательные результаты ПЦР и ИФА наблюдались в 0,4% случаев. В 17,8% случаев результаты ПЦР и ИФА не совпадали. В группе больных с выявленными анти-HCV IgM, РНК HCV выявлялась достоверно чаще ($p = 0,009$), чем при их отсутствии. Чувствительность теста анти-HCV IgM по сравнению с ПЦР 51,9%, специфичность — 100%. Определение антител к HCV класса IgM может применяться для оценки повышенной репликативной активности HCV. Совместное использование методов ПЦР и ИФА позволяет усовершенствовать лабораторную диагностику HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, РНК HCV, ПЦР, ИФА, антитела к HCV общие и класса IgM.

**THE USE OF ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY
AND POLYMERASE CHAIN REACTION FOR DIAGNOSTICS
OF HEPATITIS C VIRUS (HCV-) INFECTION**

**V. M. Mitsura, O. V. Panteleeva, S. V. Zhavoronok, E. L. Krasavtsev,
I. L. Pavlovich, A. V. Voropaeva, Al-Khansa Al-Shabi A.**

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Infectious Clinical Hospital**

The aim of this study was to evaluate the significance of enzyme-linked immunosorbent assay (EIA) and polymerase chain reaction (PCR) in diagnostics of hepatitis C virus (HCV-) infection. The sera samples from 500 of patients with acute and chronic forms of HCV-infection were tested by means of PCR and EIA (anti-HCV total and IgM in 35 of patients). PCR positive results were seen in 83% of patients and more often revealed in those patients with elevated ALT levels ($\chi^2 = 25.01$; $p = 0.0001$). Both PCR and EIA positive results were in 81.8% of patients, both negative — in 0.4%. In 17.8% of cases results of PCR and EIA didn't agree. In patients with anti-HCV IgM positive, HCV RNA were revealed more often than in those anti-HCV IgM negative ($p = 0.009$). Sensitivity of the anti-HCV IgM test in comparison with PCR was evaluated 51.9%, specificity – 100%. Detection of antibodies to HCV class IgM can be applied for an estimation of increased replicative activity of HCV. The use of both methods (EIA and PCR) allows improving HCV-infection diagnostics.

Key words: chronic hepatitis C, HCV RNA, PCR, EIA, antibodies to HCV total and IgM.

Введение

Актуальность инфекции вирусом гепатита С (HCV-инфекции) в настоящее время не вызывает сомнений. Так, в Республике Бела-

русь насчитывается около 100 000 лиц, инфицированных HCV, что составляет 1% населения страны, из которых 10% имеют манифестные формы инфекции [1]. Для HCV-

инфекции характерно длительное бессимптомное течение с отсутствием характерных клинических симптомов. При этом заболевание чаще всего выявляется на стадии хронического гепатита или даже цирроза печени. Поэтому лабораторная диагностика HCV-инфекции имеет очень большое значение [2, 3].

За последние годы лабораторная диагностика HCV-инфекции значительно улучшилась. Для скрининга HCV-инфекции применяется, в основном, иммуноферментный анализ (ИФА). На смену иммуноферментным тест-системам 1-го и 2-го поколений в практику пришли тест-системы 3-го поколения, позволяющие выявить 97% инфицированных HCV [3,4,5]. Однако антитела реже выявляются у больных с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, — лишь у 50–95% [4]. Антитела класса IgM могут выявляться не только при остром вирусном гепатите С (ОВГС), но и при хроническом гепатите С (ХГС) в период обострения заболевания и свидетельствуют об активной репликации вируса [6].

Выявление РНК HCV в сыворотке крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) характеризует вирусемию, свидетельствующую о продолжающейся активной репликации HCV. Метод ПЦР имеет высокую специфичность и чувствительность, с его помощью можно также определять концентрацию вируса в исследуемом материале. Также ПЦР используется для мониторинга терапии, поскольку исчезновение вирусемии — один из критериев эффективности терапии. Однако полностью не исключается возможность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов [4]. Уровень вирусемии, выявляемый с помощью ПЦР, не всегда коррелирует с активностью процесса и значениями аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7].

Цель исследования: оценить значение иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики HCV-инфекции.

Материалы и методы

Обследовано 500 больных с острыми и хроническими формами HCV-инфекции, находившихся на лечении и консультации в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2003–2005 годах. Среди обследованных 500 больных — 180

(36%) женщин и 320 (64%) мужчин, средний возраст — $35,4 \pm 1,8$ лет. В возрасте до 20 лет было 73 больных (14,6%), 21–40 лет — 262 (52,4%), старше 40 лет — 165 (33%).

Из 500 обследованных у 15 человек (3,0%) был выставлен клинический диагноз «Острый вирусный гепатит С». У 485 из 500 человек (97%) диагностированы хронические формы HCV-инфекции: ХГС — у 373 больных (76,9%), ХГС в стадии цирроза печени — у 112 человек (23,1%).

Биохимическая активность ХГС (оценивалась у 470 чел.) на момент обследования в стационаре отсутствовала у 97 больных (20,6%), была минимальной (повышение АЛТ от 1 до 3 норм) — у 179 (37,7%), умеренной (повышение АЛТ от 3 до 10 норм) — у 154 (33,2%), высокой (АЛТ свыше 10 норм) — у 40 человек (8,5%).

Сыворотки крови этих больных исследовались методом ИФА на обнаружение общих (total, IgM+IgG) антител к HCV (анти-HCV tot) с использованием тест-систем фирмы НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород). Общие антитела к HCV определялись у 494 человек (98,8%). Сыворотки крови 35 пациентов тестировались на обнаружение антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) с помощью тест-систем фирмы «ИмБио» (Н.Новгород). Из них у 14 (40,0%) выявлялись анти-HCV IgM. Сыворотки крови данных больных одновременно исследовались методом ПЦР на наличие РНК HCV с использованием тест-систем фирмы «АмплиСенс» (Россия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «STATISTICA v.6.0». Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты и обсуждение

Из 500 обследованных больных положительные результаты ПЦР наблюдались у 415 (83%), отрицательные — у 85 (17%).

Проведено сравнение частоты выявления РНК HCV в зависимости от биохимической активности: у больных с нормальными значениями АЛТ (до 0,20 мккат/л) и повышенным уровнем АЛТ (более 0,20 мккат/л) (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты ПЦР-анализа в зависимости
от биохимической активности HCV-инфекции**

Биохимическая активность	РНК+	РНК-
Вне активности (n=97)	64 (66%)	33 (34%)
Повышенная (n=373)	326 (87,4%)	47 (12,6%)
$\chi^2 = 25,01; p = 0,0001$		

В группе больных с повышенной биохимической активностью (АЛТ более 0,20 мккат/л) РНК HCV выявлялась достоверно чаще (по критерию $\chi^2 p = 0,0001$), чем при нормальной активности. Однако повышенная биохимическая активность не всегда соответствует вирусологической репликации. Поэтому для более точной оценки активности процесса при HCV-инфекции необходимо использовать совместно определение АЛТ и ПЦР на обнаружение РНК HCV в сыворотке крови.

Сопоставлены результаты, полученные с помощью методов ИФА (анти-HCV tot) и ПЦР (РНК HCV) у 484 больных. Положительные результаты ПЦР и ИФА наблюдались в 396 случаях (81,8%), отрицательные результаты ПЦР и ИФА наблюдались в 2 случаях (0,4%). В 86 (17,8%) случаев результаты ПЦР и ИФА не совпадают.

Отрицательные результаты ПЦР и положительные результаты ИФА наблюдались в 83 случаях (17,2%). Такая картина характерна для ОВГС после прекращения вирусемии (8 случаев), после перенесенного ОВГС (1 случай), после успешной интерферонотерапии ХГС (18 случаев). В остальных 56 случаях из 83 (67,5%) такое сочетание отмечалось у больных латентными формами ХГС и у пациентов в стадии цир-

роза печени, когда репликация HCV невысока и концентрации РНК вируса в крови ниже порога определения ПЦР. При этом в 38 случаях отсутствие РНК HCV сочеталось с наличием повышенного уровня АЛТ. Повышение АЛТ, по нашему мнению, могло не являться следствием активации HCV, а возникать в результате потребления алкоголя, обострения сопутствующих хронических заболеваний (холецистит, панкреатит, и др.).

Положительные результаты ПЦР и отрицательные результаты ИФА встречались в 3 случаях (0,6%). Эти эпизоды расценивались как серонегативный период ОВГС (2 случая), а при ХГС (в 1 случае) также, возможно, говорит о слабом антительном ответе вследствие иммунодефицита либо индивидуальных особенностей антителообразования.

Следует учитывать, что несоответствие результатов ИФА и ПЦР могут быть также следствием ложной негативности или ложной позитивности этих лабораторных тестов.

Известно, что обнаружение анти-HCV IgM, как и РНК HCV, свидетельствует об активной репликации вируса. Проведено сравнение частоты выявления РНК HCV в зависимости от наличия анти-HCV IgM у больных ХГС (табл. 2).

Таблица 2

Выявление РНК HCV в зависимости от наличия анти-HCV IgM

Выявление анти-HCV IgM	РНК+	РНК-
Анти-HCV IgM+ (n=14)	14 (100%)	0
Анти-HCV IgM- (n=21)	13 (62%)	8 (38%)
$p = 0,009$ (по точному критерию Фишера)		

В группе больных с выявленными анти-HCV IgM, РНК HCV выявлялась достоверно чаще ($p = 0,009$), чем при их от-

сутствии. Выявление анти-HCV IgM в 100% случаев соответствует вирусемии. В то же время анти-HCV IgM не выявлялись

при обнаружении РНК вируса в крови в 62% случаев, что отражает более высокую чувствительность метода ПЦР по сравнению с обнаружением а-НСV IgM. В 8 случаях отсутствие анти-НСV IgM наблюдалось при отсутствии РНК в крови, что говорит о ремиссии заболевания.

Оценена чувствительность теста на анти-НСV IgM в сравнении с ПЦР. Истинно положительных результатов (ИП) — 14, ложно отрицательных (ЛО) — 13. По формуле [5] чувствительность теста = $(ИП/(ИП+ЛО)) \times 100\% = 51,9\%$. Специфичность теста на анти-НСV IgM в сравнении с ПЦР также оценивалась по формуле [5]. Истинно отрицательных (ИО) результатов — 8, ложно положительных (ЛП) — 0. Специфичность теста = $(ИО/(ИО+ЛП)) \times 100\% = 100\%$. Таким образом, при отсутствии возможности выполнения ПЦР-анализа, определение антител к НCV класса IgM может применяться для оценки повышенной репликативной активности НCV.

Выводы:

1. У больных с повышенной биохимической активностью (АЛТ более 0,20 мккат/л) РНК НCV выявлялась (87,4%) достоверно чаще, чем у больных с нормальными значениями АЛТ (до 0,20 мккат/л) (66,0%; $p = 0,0001$).

2. Результаты методов ИФА (анти-НСV tot) и ПЦР (РНК НCV) совпадают у 82,2% больных, в 17,8% случаев результаты ПЦР и ИФА не совпадают. Отсутствие РНК НCV на фоне позитивного теста на анти-НСV tot в 67,5% случаев наблюдается при текущей хронической НCV-инфекции и зачастую сочетается с повышением АЛТ.

3. Тест на анти-НСV IgM позволяет оценить вирусную репликацию НCV. Обнаружено, что в группе больных с выявленными анти-НСV IgM в 100% выявлялась РНК НCV, что достоверно чаще ($p = 0,009$),

чем при отсутствии анти-НСV IgM (62%).

4. Чувствительность теста на анти-НСV IgM по сравнению с ПЦР составляет 51,9%, специфичность — 100%, что позволяет рекомендовать определение анти-НСV IgM для оценки повышенной репликативной активности НCV при невозможности определения РНК НCV методом ПЦР.

5. Совместное использование методов ПЦР и ИФА позволяет усовершенствовать лабораторную диагностику НCV-инфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жаворонок, С. В. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: Метод. реком. / С. В. Жаворонок [и др.]. — Мн., 1998. — 52 с.
2. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб.: ТЕЗА, 1998. — 325 с.
3. Балаян, М. С. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. / М. С. Балаян, М. И. Михайлов. — Изд. 2-е, перераб. и дополн. — М.: Амипресс, 1999. — 304 с.
4. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (этиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
5. Залеских, Н. В. Система внешнего и внутреннего контроля качества в иммуноферментном анализе: Информ. материалы / Н. В. Залеских, М. Н. Кокорева, Т. В. Сивилева. — Н. Новгород: Диагностические системы, 2003. — 42 с.
6. Радченко, В. Г. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, В. В. Нечаев. — СПб.: Лань, 2000. — 192 с.
7. Является ли репликация вируса гепатита С маркером степени активности инфекционного процесса? По данным полимеразной цепной реакции и морфологического анализа биопсий печени / Г. И. Непомнящих [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 135. № 3. — С. 343–348.

Поступила 4.12.2006

УДК 616.15:616.61-008.64]-053.2

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л. Л. Миронов

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Острая почечная недостаточность (ОПН) вовлекает в патологический процесс многие органы и системы больного, нарушая многочисленные физиологические контакты организма. Это требует тщательного мониторинга системы гомеостаза для получения своевременной информации о неблагоприятных отклонениях в организме и принятия соответствующих мер по их устранению. Однако при этом число исследований крови у детей с

ОПН может становиться чрезмерно большим, способствуя как усугублению анемии, так и повышению материальных затрат на лечение в целом.

Предложенный анализ информационной значимости исследуемых показателей крови показал их неравнозначную ценность в различные периоды ОПН, что позволяет сократить число малоинформативных анализов крови и снизить стоимость лечения.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, анализ крови, коэффициент информационной значимости.

INFORMATIONAL SIGNIFICANCE OF SEPARATE BLOOD PARAMETERS IN CHILDREN WITH ACUTE RENAL DEFICIENCY

L. L. Mironov

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

Acute renal failure (ARF) is a specific condition, which involves in the pathology multiple organs and systems of the human body, disturbing physiological parameters. Careful homeostatic monitoring is needed to reveal negative illness tendency and to modify treatment. However, a numerous blood testing in pediatric patients may be superfluous, that leads as to anemia progressing, as to treatment cost increasing. Proposed analysis of the prognostic and information importance of blood testing at pediatric patients demonstrates its unequal value at the different ARF periods. This fact makes possible to decrease a number of blood analysis and treatment cost.

Key words: acute renal failure (ARF), blood analysis, information value coefficient.

Введение

Острая почечная недостаточность в силу своих особенностей вовлекает в патологический процесс многие органы и системы больного, вызывая нарушение многочисленных параметров и физиологических констант организма. Вследствие этого требуется тщательный и развернутый клинико-лабораторный мониторинг системы гомеостаза для получения своевременной информации о неблагоприятных отклонениях в развитии патологического процесса и принятия соответствующих мер по устранению возникших нарушений. Необходимость получения регулярной информации о параметрах системы гомеостаза приводит к тому, что у детей с ОПН на протяжении всего курса лечения выполняется в среднем около 40 биохимических исследований и примерно столько же общеклинических исследований и анализов кислотно-основного состояния крови (КОС). В некоторых случаях, по нашим наблюдениям, общее число исследований проб крови за время пребывания ребенка в стационаре превышало 300. Естественно, что в совокупности с анемизирующим влиянием гемодиализа это в значительной мере способствует усугублению анемии, особенно у детей первого года жизни, и кроме того, сочетается с большими материальными затратами. Вместе с тем практическому врачу сложно опре-

делить информационную ценность конкретного лабораторного теста в определенные периоды ОПН, что порождает вал лабораторных анализов из опасения пропустить какую-либо внезапно возникшую патологию.

Целью нашего исследования явилось выяснение информационной значимости наиболее часто анализируемых в клинической практике параметров крови, что позволило бы минимизировать количество необходимых лабораторных тестов у детей в различные периоды ОПН без информационного ущерба при решении вопросов лечебной тактики.

Материал и методы

В исследование включены 272 ребенка в возрасте от 4 месяцев до 14 лет (средний возраст — $35,31 \pm 2,58$ месяца) с ОПН различной этиологии. Средняя длительность их пребывания в стационаре составила $13,01 \pm 0,46$ сут (от 1 до 55 суток). Всем детям по общепринятым методикам производилось биохимическое и общеклиническое исследование крови, определение параметров КОС и др. При помощи гематологических анализаторов «Technikon RA-1000» (Австрия) и «Spectrum» (США) определяли средний объем эритроцита (MCV); среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH); среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC); показатель распределения эритроцитов по объему

(RDW); средний объем тромбоцита (MPV); лейкоцитарный индекс (LI); индекс пероксидазной активности нейтрофилов (MPXI).

Время пребывания детей с ОПН в ОИТР условно разделено на 4 этапа: I этап — период анурии (1 неделя заболевания). Средняя ее длительность составила $7,15 \pm 0,41$ сут. II этап — фаза начального восстановления диуреза (суточный диурез не превышал $0,5$ мл/кг/сут). Этот этап соответствовал 2 неделе лечения. III этап — фаза полиурии (3 недели лечения). IV этап — период, охватывающий срок после 3 недель пребывания в ОИТР.

Для наиболее часто исследуемых показателей (общее число — 51) в зависимости от периода ОПН рассчитаны коэффициенты информативности ($k_{инф}$) по формуле:

$$k_{инф} = R/\delta,$$

где R — величина диапазона значений исследуемых параметров ($x_{max} - x_{min}$); δ — величина среднеквадратического отклонения.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась программой статистического анализа «Statistica 6.0» (StatSoft).

Результаты и обсуждение

Значения коэффициентов информативности исследуемых параметров представлены в таблицах 1–3.

Исходя из указанной выше формулы расчета $k_{инф}$ становится ясно, что информативная значимость данного коэффициента тем выше, чем шире диапазон значений конкретного показателя. При анализе коэффициентов информативности видно, что их значимость в различные периоды ОПН существенно отличается.

I этап. Среди биохимических показателей крови наибольшую информативную ценность имеют показатели азотистого обмена (уровень креатинина, мочевины, общего белка плазмы), углеводного обмена (уровень глюкозы крови и активность амилазы сыворотки), липидного обмена (уровень холестерина, триглицеридов и липопротеидов), а также показатели минерального обмена (концентрация ионов калия, натрия, кальция и хлора в сыворотке крови). Это полностью соответствует патофизиологическим изменениям в организме больных с ОПН на стадии олигоанурии, когда преобладающей формой обменных процессов является гиперкатаболизм с нарушением элиминации продуктов конечного обмена белка и формированием син-

дрома эндогенной (в данном случае — уремической) интоксикации. Высокая активность плазменных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) указывает на возрастание активности процессов переаминирования, направленных на превращение токсичных конечных продуктов азотистого обмена в высококрасящее нетоксичное соединение — мочевины [1]. Высокий $k_{инф}$ для билирубина означает, что колебания данного показателя у детей с ОПН в I периоде могут быть весьма значительными вследствие имеющего место внутрисосудистого гемолиза, так как основная причина ОПН в нашем наблюдении — гемолико-уремический синдром (более 73% детей). Относительно невысокие коэффициенты информативности для альбумина и фракций глобулинов указывают, что колебания их значений в течение исследуемого периода невелики и не требуют частого лабораторного контроля.

Из показателей общего анализа крови в периоде олигоанурии высокую информационную ценность имеют практически все показатели. Однако среди них необходимо выделить наиболее высокую значимость показателей лейкоцитоза, гемоглобина, содержания эритроцитов и гематокрит, а также эритроцитарных индексов (МСН, МСV, МСНС). Лейкоцитоз и изменения лейкограммы отражают активность системного воспалительного процесса у детей с ОПН в ответ на действие факторов агрессии, а динамика показателей «красной крови» отражает степень выраженности анемии.

Среди показателей КОС в этом периоде следует отметить высокую информативность. На **II этапе** исследования информативная ценность показателей, отражающих белковый и углеводный обмен, сохраняется, в то время как показатели липидного обмена утрачивают свою информационную значимость. Снижается $k_{инф}$ для мочевины, что можно объяснить не столько улучшением контроля за ее уровнем в плазме крови при помощи гемодиализа, поскольку коэффициент информативности для креатинина продолжает лидировать, сколько, вероятно, ухудшением синтетических процессов в печени, о чем свидетельствует резкое возрастание информационной значимости показателя АЛТ. По-прежнему высокой остается необходимость регулярного контроля ионограммы крови.

Таблица 1

**Динамика коэффициентов информативности
биохимических показателей у детей с ОПН**

<i>I этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>II этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>III этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>IV этап</i>	<i>k_{инф.}</i>
Креатинин	11,13	Креатинин	9,77	Глюкоза	7,11	Глюкоза	8,18
Глюкоза	9,47	Кальций	9,12	Калий	6,35	Кальций	5,76
Мочевина	8,53	Билирубин	8,68	Натрий	6,21	Мочевина	5,63
Хлор	8,10	Натрий	8,10	Хлор	5,67	Билирубин	5,36
АСТ	7,36	АЛТ	6,92	Общий белок	5,54	Натрий	5,15
Натрий	7,14	Глюкоза	6,06	Кальций	5,00	Креатинин	5,10
Билирубин	6,73	Калий	5,80	Мочевина	4,69	Общий белок	5,06
Кальций	6,38	Хлор	5,63	Креатинин	4,61	Калий	4,54
Общий белок	6,33	Общий белок	5,27	АЛТ	4,43	Хлор	4,49
АЛТ	5,91	Мочевина	5,22	АСТ	4,39	α -амилаза	4,38
Калий	5,41	α -амилаза	4,80	Билирубин	4,12	АЛТ	3,87
α -амилаза	4,65	АСТ	4,56	β -глобулин	3,42	АСТ	3,56
Холестерин	3,66	β -глобулин	2,59	α -амилаза	3,26	Альбумин	3,04
Триглицериды	3,50	Альбумин	2,55	α_2 -глобулин	3,14	α_2 -глобулин	2,70
β -липопротеиды	3,23	α_1 -глобулин	2,44	γ -глобулин	2,90	β -глобулин	2,69
β -глобулин	2,60	α_2 -глобулин	2,37	α_1 -глобулин	2,74	α_1 -глобулин	2,63
Альбумин	2,57	Холестерин	2,34	Альбумин	2,64	Холестерин	2,48
γ -глобулин	2,50	γ -глобулин	2,31	а/г коэффициент	2,55	γ -глобулин	2,40
α_1 -глобулин	2,49	а/г коэффициент	2,22	Холестерин	2,43	а/г коэффициент	2,40
а/г коэффициент	2,13	Триглицериды	1,80	β -липопротеиды	2,23	Триглицериды	1,80
α_2 -глобулин	0,55	β -липопротеиды	1,41	Триглицериды	2,13	β -липопротеиды	1,41

Таблица 2

**Динамика коэффициентов информативности
показателей общего анализа крови у детей с ОПН**

<i>I этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>II этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>III этап</i>	<i>k_{инф.}</i>	<i>IV этап</i>	<i>k_{инф.}</i>
Лейкоциты	9,77	Гемоглобин	6,64	Эритроциты	6,30	Палочкоядерные	6,83
Гемоглобин	6,56	Эритроциты	6,45	Эозинофилы	6,15	Эозинофилы	5,74
Эритроциты	6,47	Лейкоциты	5,70	Гемоглобин	5,67	Эритроциты	5,69
Гематокрит	6,33	Гематокрит	5,50	Гематокрит	5,60	Лейкоциты	5,53
Тромбоциты	6,30	Базофилы	5,00	СОЭ	5,57	Гематокрит	5,20
Базофилы	6,05	Палочкоядерные	4,72	Базофилы	5,29	Гемоглобин	4,83
Юные	5,71	Эозинофилы	4,51	Моноциты	5,28	Лимфоциты	4,73
Моноциты	5,66	Сегментоядерные	4,03	Лейкоциты	4,81	Сегментоядерные	4,72
Эозинофилы	4,84	Лимфоциты	3,97	Палочкоядерные	4,62	Моноциты	4,01
Палочкоядерные	4,53	Тромбоциты	3,81	Лимфоциты	4,33	Тромбоциты	3,47
СОЭ	3,98	Моноциты	3,73	Сегментоядерные	3,93	Базофилы	3,38
Миелоциты	3,74	Юные	2,92	Тромбоциты	3,50	СОЭ	3,24
Сегментоядерные	3,73	СОЭ	2,51	Юные	3,16	Юные	1,72
Лимфоциты	3,72	Миелоциты	0	Миелоциты	0	Миелоциты	0
МСН	6,12	МСН	6,39	МСН	4,74	МСНС	4,39
МСV	5,92	МСНС	5,68	MPV	4,20	MPV	3,95
МСНС	5,13	МСV	5,46	МСНС	3,95	МСV	3,84
RDW	4,70	RDW	4,90	MPXI	3,63	МСН	3,71
MPV	4,47	MPXI	3,83	МСV	3,45	MPXI	3,23
MPXI	3,67	MPV	3,79	RDW	3,34	LI	3,22

Таблица 3

Динамика коэффициентов информативности показателей КОС

<i>I этап</i>	$k_{инф.}$	<i>II этап</i>	$k_{инф.}$	<i>III этап</i>	$k_{инф.}$	<i>IV этап</i>	$k_{инф.}$
pCO ₂	5,94	pCO ₂	7,00	ABE	5,88	pO ₂	6,50
pH	5,89	tCO ₂	6,19	pO ₂	5,36	pCO ₂	5,61
p50	5,72	ABE	5,84	HCO ₃ ⁻	5,00	HCO ₃ ⁻	5,22
pO ₂	5,16	p50	5,59	pCO ₂	4,74	tCO ₂	5,21
HCO ₃ ⁻	4,97	pH	5,34	pH	4,40	pH	5,13
ABE	4,83	pO ₂	4,98	SBE	3,96	ABE	4,53
tCO ₂	4,76	HCO ₃ ⁻	4,43	tCO ₂	3,80	p50	—
SBE	3,76	SBE	3,87	p50	3,62	SBE	—

В общем анализе крови ситуация остается практически неизменной, однако увеличивается коэффициент информативности содержания лимфоцитов в периферической крови, что указывает на возрастающую роль системы иммунитета в дальнейшем развитии патологического процесса. Именно на этот период приходится пик инфекционных осложнений, наблюдающихся у детей с ОПН. Утрачивает свою высокую информационную значимость показатель числа тромбоцитов, в большинстве случаев приближающийся к норме.

Среди параметров КОС еще большую значимость приобретает $k_{инф}$ pCO₂, который указывает на сохраняющиеся проблемы с параметрами легочной вентиляции, часто обусловленными присоединением инфекционного поражения легких на фоне компенсаторной гипервентиляции вследствие метаболического ацидоза. Как правило, в этом периоде часто возникает потребность в искусственной вентиляции легких [2]. Актуальной остается необходимость контроля и коррекции буферной емкости крови.

III этап. На первый план выступает необходимость контроля уровней глюкозы крови и электролитов. Динамика показателей ионного обмена на данном этапе вполне объяснима. Что касается возросшей информационной значимости уровня глюкозы крови, то мы полагаем следующее: в периоде полиурии компенсация водных потерь производится инфузией полиионных растворов и растворов глюкозы, в том числе и концентрированных, что в ряде случаев может давать ложно завышенные уровни этого показателя. С другой стороны, у детей с неблагоприятным развитием ОПН скорость утилизации глюкозы может быть снижена. К тому же не следует снимать со счетов понижен-

ную активность контринсулярных гормонов, имеющую место при ОПН. Возможно, по этим причинам $k_{инф}$ для глюкозы имеет высокую значимость *во всех периодах ОПН*.

Исследование уровней мочевины и креатинина в периоде полиурии становится менее актуальным по причине возрастающей элиминации этих соединений почками.

Сохраняется необходимость строгого мониторинга уровня общего белка плазмы, поскольку наряду с ионограммой это позволяет контролировать коллоидно-осмотическое состояние плазмы и проводить своевременную коррекцию при имеющихся отклонениях.

В общем анализе крови остается очевидной необходимость регулярного контроля показателей «красной крови» в связи с сохраняющейся (или прогрессирующей при неблагоприятном развитии ОПН) анемией. Немаловажное значение имеет контроль гематокрита, отражающий не только выраженность анемии, но и степень гемодилюции/гемоконцентрации. Лейкограмма имеет меньшую актуальность и должна регулярно исследоваться лишь при инфекционно-септических осложнениях. Обращает на себя внимание возросшая информационная значимость показателя содержания эозинофилов, что может быть использовано в качестве прогностического критерия исхода ОПН.

Среди параметров КОС сохраняется высокий $k_{инф}$ показателей газового состава и буферной емкости крови. Это объясняется возрастанием числа случаев метаболического алкалоза в периоде полиурии, а также высоким удельным весом детей с респираторными осложнениями (как правило, это дети с неблагоприятным развитием ОПН). Следует отметить, что такая же ситуация отмечается и на следующем этапе исследования.

На IV этапе наибольшую информационную ценность среди биохимических параметров крови представляют показатели ионограммы и азотистого обмена наряду с уровнем общего белка и билирубина плазмы. Поскольку в исследуемой группе представлены дети как с благоприятным, так и неблагоприятным исходом ОПН, данная ситуация объясняется следующим образом: у выживших детей ионные нарушения обусловлены полиурией и потерей ионов с мочой, уровень общего белка плазмы у них может значительно повышаться вследствие недостаточной коррекции водных потерь и гемоконцентрации. Уровни мочевины и креатинина сыворотки крови в связи с возросшей элиминацией через почки постепенно снижаются. С другой стороны, у детей с неблагоприятным прогнозом функция почек в этом периоде либо не восстанавливается, либо вновь ухудшается, сопровождаясь нарастанием водно-электролитных нарушений и содержания продуктов азотистого обмена в сыворотке крови.

В общем анализе крови информационно значимы такие показатели, как число эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит и, что особенно важно, содержание палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, которые позволяют выявить положительные либо отрицательные тенденции в дальнейшем развитии ОПН у детей.

Выводы

1. Максимально расширенный лабораторный мониторинг гомеостатических параметров у детей с ОПН необходим в пе-

риоде олигоанурии.

2. Общепринятые лабораторные исследования, выполняемые с целью мониторинга системы гомеостаза, имеют неравнозначную информационную ценность в разные периоды ОПН. По мере стабилизации состояния ребенка с ОПН количество информационно значимых тестов снижается, что позволяет обоснованно уменьшить число инвазивных лабораторных исследований, небезразличных для детского организма, и, соответственно, снизить материальные затраты на их проведение.

3. Динамика коэффициентов информативности лабораторных показателей у детей показывает неоднородность патофизиологических реакций в разные периоды ОПН и акцентирует внимание клинициста на ключевых нарушениях системы гомеостаза, характерных для конкретной стадии заболевания. Это способствует принятию оптимальных решений в выборе диагностической и терапевтической тактики у данной категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мари, Р. Биохимия человека: В 2 т. Т. 1 / Р. Мари / Пер. с англ.; под ред. д-ра хим. наук Л. М. Гинодмана и д-ра мед. наук В. И. Кандрора. — М.: Мир, 1993. — 384 с.

2. Миронов, Л. Л. Дыхательные расстройства у детей с острой почечной недостаточностью // Стратегия развития экстренной медицинской помощи: Матер. науч.-практ. конф., посвященной 25-летию городской клинической больницы скорой медицинской помощи / Л. Л. Миронов. — Мн., 2003. — С. 527–529.

3. Справочник по газам крови / Radiometer Medical A/S, DK-2700, Brønshøj. — 1998. — 105 с.

Поступила 1.11.2006

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК:616-002.7

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ (наблюдение из практики)

В. В. Малиновский

Могилевское областное патологоанатомическое бюро

В помощь практическим врачам приводятся материалы собственного наблюдения висцеральной формы глубокого микоза — аспергиллеза. Проведены клиничко-анатомические сопоставления, приведен пример построения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов.

Ключевые слова: глубокий микоз, аспергиллез.

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES
INITIAL ASPERGILLEZIS OF LANG
(supervision from practice)**

V. V. Malinovsky

Mogilyov Regional Pathoanatomical Bureau

In the help to practical doctors materials of own supervision viscerous forms of a deep mycosis — aspergillezsis are resulted. Clinical and anatomic comparisons are lead, the example of construction of final clinical and pathoanatomical diagnoses is resulted.

Key words: deep mycosis, aspergillezsis.

Введение

В большинстве случаев аспергиллез возникает как вторичное заболевание на фоне заболеваний крови, злокачественных новообразований (чаще всего легких), при лечении антибиотиками, кортикостероидами, при хронических заболеваниях легких [2]. Имеются указания о развитии аспергиллеза после ожогов, травм и алкогольной интоксикации [1]. Аспергиллез встречается у работников, занятых в сельском хозяйстве, звероводстве, кожевенной промышленности.

При аспергиллезе различают поверхностные и висцеральные формы поражения. Висцеральные формы аспергиллеза условно подразделяются на бронхо-легочные, церебральные, желудочно-кишечные, мочевые и генерализованные. Как первичное заболевание висцеральный аспергиллез встречается исключительно редко [2]. Болезнь имеет затяжное течение, плохо поддается лечению и, как правило, приводит к летальному исходу.

Поражение легких обычно является результатом распространения процесса при аспергиллезном бронхите, нередко на фоне бронхоэктатической болезни. Значительно реже наблюдается первичный аспергиллез легких в виде фибринозно-гнойной, а затем некротической пневмонии. При макроскопическом исследовании пневмонические очаги имеют вид уплотнений размерами от 2 до 10 мм, серого или серо-коричневого цвета, которые обнаруживаются в одном или обоих легких. Фокусы пневмонии могут размягчаться, нагнаиваться с образованием абсцессов. При патогистологическом исследовании нити гриба обнаруживаются в некротическом детрите, среди распадающихся гигантских клеток и внутри них. Классиче-

ская аспергиллезная пневмония носит мелкоочаговый характер с выраженной тенденцией к некрозу [2].

Цель: исключительная редкость аспергиллеза, как первичного заболевания, отсутствие настороженности со стороны врачей-клиницистов в отношении данной патологии, возникающие в результате определенные трудности в диагностике, побудили нас поделиться данным наблюдением.

Материалы и методы

Больной П. 57 лет доставлен в Могилевскую областную психиатрическую больницу бригадой скорой медицинской помощи. При поступлении: дезориентирован в месте, времени, отмечается психомоторное возбуждение, «видит ангелов». При внешнем осмотре: кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Лимфоузлы не увеличены. При аускультации в легких дыхание жестковатое, выслушиваются сухие хрипы. Частота дыханий 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс 88 в минуту. Артериальное давление 140/80 миллиметров ртутного столба. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Температура тела 37,3°C. При электрокардиографическом исследовании выявлена синусовая тахикардия, желудочковые экстрасистолы. В общем анализе крови отмечалось увеличение показателя скорости оседания эритроцитов до 60 миллиметров в час. Общий анализ мочи без особенностей. К концу первых суток пребывания в стационаре психический статус улучшился на фоне проводимой терапии. Температура тела колебалась от 36,6°C до 37,3°C. В динамике отмечалось нарастание сухих и, позднее, влажных хрипов во всех полях аускультации. Частота дыханий увеличилась до 50 в минуту. На вторые сутки

пребывания в стационаре назначены цефазолин и гентамицин. На пятые сутки пребывания в психиатрической больнице состояние больного резко ухудшилось. Больной П. переведен в Могилевский областной противотуберкулезный диспансер в тяжелом состоянии с диагнозом: «Двусторонняя пневмония». При поступлении отмечалось тахипноэ до 40 в минуту, при аускультации легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивалась масса влажных хрипов. Сатурация — 51%. Температура тела — 37,8°C. Ввиду неэффективности дыхания больному проведена интубация трахеи и налажена искусственная вентиляция легких. Из трахеи аспирирована гнойная мокрота. Больной получал антибактериальную и корригирующую терапию. В биохимическом анализе крови отмечалась гипопроотеинемия — 57 г/л, уровень мочевины — 34,7 мкм/л. В общем анализе крови отмечались: повышение скорости оседания эритроцитов до 56 мм/ч, токсическая зернистость нейтрофилов ++, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. При рентгенографическом исследовании в обоих легких выявлены сливные и хлопьевидные участки затемнения, очаговая инфильтрация легочной ткани. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, и через 30 минут после поступления была зафиксирована остановка сердечной и дыхательной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия эффекта не имели. После 70 минут нахождения больного в стационаре тубдиспансера констатирована биологическая смерть. Тело умершего направлено на патологоанатомическое исследование.

Результаты и обсуждение

Для проведения аутопсии доставлен труп мужчины нормостенического телосложения, несколько пониженного питания. Кожные покровы бледные. В серозных полостях свободной жидкости нет. Сердце массой 350 граммов (в пределах возрастной нормы), отмечаются единичные прослойки серого цвета в миокарде. Коронарные артерии с утолщенными стенками, режутся с хрустом, просвет их местами сужен до двух третей. Слизистая оболочка гортани, трахеи, главных бронхов серо-красного цвета, со скудным количеством вязкой желтой жидкости на поверхности. Масса правого легкого — 980 грам-

мов, левого — 900 граммов (значительное увеличение). На разрезе ткань обоих легких серо-красного цвета, со множеством очагов серого цвета до 0,8 см в диаметре, без четких границ, плотноватых, имеющих на разрезе губчатый вид. Печень массой 1750 граммов, с гладкой поверхностью, полупрозрачной капсулой, на разрезе ткань ее желто-коричневого цвета. Селезенка массой 180 граммов с гладкой капсулой, эластичная, пульпа на разрезе темно-красного цвета, дает скудный соскоб.

При гистологическом исследовании секционного материала очаги в ткани легких представлены фокусами некроза легочной паренхимы, со слабой клеточной реакцией по периферии (скудное, местами умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов). В центре фокусов некроза выявляются разрастания мицелия, отходящие под острым углом друг от друга и имеющие членистое строение. Вокруг разрастания нитей мицелия гриба отмечается выраженный кариорексис в лейкоцитах. В ткани печени диагностирован субтотальный жировой гепатоз. В селезенке отмечается выраженное полнокровие красной пульпы. Сохраненные единичные лимфоидные фолликулы без активных зон. Центральные артерии лимфоидных фолликулов имеют утолщенные стенки. В бифуркационных лимфатических узлах отмечается обеднение лимфоцитами на фоне сохраненной структуры. Лимфоидные фолликулы без четких активных зон, очаговый антракоз. Выявлена атрофия коркового слоя надпочечников и полнокровие мозгового слоя. При бактериологическом исследовании легких выделен мицелий гриба. Обнаруженный в легких мицелий гриба отчетливо окрашивается гематоксилином и эозином, имеет членистое строение, разветвляется под острым углом, располагается радиально, часть нитей прокрашивается неравномерно при окраске реактивом Шиффа. Вокруг разрастаний мицелия отмечается некроз ткани, с выраженным явлением кариорексиса в лейкоцитах. Подобные изменения являются классическими патологическими маркерами аспергиллеза [4]. Проведена дифференциальная диагностика. Для исключения туберкулезного процесса срезы окрашивались по Шморлю, микобактерии туберкулеза не выявлены.

На основании сопоставления клинических данных с результатами патологоанатомического и бактериологического исследований выставлен следующий диагноз:

Основной: «Двухсторонний легочный аспергиллез».

Фоновое заболевание: «Алкогольная зависимость. Алкогольный делирий». Осложнения: «Венозное полнокровие, паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов. Жировой гепатоз».

Сопутствующие: «ИБС (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, атеросклеротический кардиосклероз)».

Заключение

Выявленный при аутопсии легочный аспергиллез развился на фоне вторичного

иммунодефицита (характерные патогистологические маркеры в надпочечниках и селезенке), обусловленного алкогольной зависимостью. Отрицательные результаты посевов на бактериальную флору и рост плесени при бактериологическом исследовании фрагментов легкого свидетельствуют о том, что наиболее вероятно состояние больного было обусловлено инфицированием аспергиллезной монокультурой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Струков, А. И.* Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни / А. И. Струков, О. Я. Кауфман. — М. : Медицина, 1989. — 184 с.
2. *Хмельницкий, О. К.* Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов / О. К. Хмельницкий. — Л. : Медицина, 1973. — 239 с.

Поступила 25.08.2006

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

7. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии»

