

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

Выходит с приложением

№ 1 (23)
Январь-март 2010

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызиков Анатолий Николаевич

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

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

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 5246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-78, 74-21-60, 74-17-80

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь.

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) и для опубликования результатов диссертационных исследований по биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 13.02.2007 г., № 25).

Издатель — Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

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

Редактор: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 08.04.2010. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,67. Тираж 200 экз. Заказ 92.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

В. А. Подоляко, А. Н. Лызиков

К вопросу о качестве образования в медицинском вузе.....7

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В. А. Мельник, А. А. Козловский, Н. В. Козакевич, В. А. Кравцова

Аналитическая оценка соматического статуса детей и подростков на рубеже столетий (обзор литературы).....9

Д. П. Саливончик

Острый коронарный синдром: современные возможности терапии (обзор литературы, часть II)13

К. Л. Мигманова

Ятрогенные синуситы (обзор литературы).....19

В. Я. Латышева, В. А. Дробышевская

Современные методы лечения больных избыточной массой тела и алиментарным ожирением (обзор литературы).....22

А. А. Кабанова, И. О. Походенько-Чудакова

Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области27

И. А. Чешик, Е. К. Шестерина, В. В. Коваленко, В. А. Мельник

Конституциональные особенности детей и подростков, постоянно проживающих в условиях хронического низкодозового радиационного воздействия, как диагностические критерии их здоровья (обзор литературы).....31

А. М. Майбогин

Морфологические изменения в головном мозге у больных вирусным гепатитом С (обзор литературы).....36

В. И. Николаев, Г. В. Дивович, В. Я. Латышева

Восстановительное лечение травм плечевого сустава38

Т. М. Михед, Е. Л. Красавцев, Д. Д. Редько

Кандидоз ротовой полости у ВИЧ-инфицированных43

О. В. Николаева

Нарушения ритма сердца и изменения функции внешнего дыхания при различных подтипах инфаркта мозга47

В. П. Ситников, А. Б. Бизунков, В. П. Воронович

Терапевтические возможности назальной ирригации51

В. И. Петухов, М. О. Русецкая, С. В. Шаврова

Роль классических рентгенологических методов исследования и компьютерной томографии в диагностике гнойных заболеваний легких и плевры58

В. Н. Беляковский, О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири

Элиминационное лечение генитальной папилломавирусной инфекции, ассоциированной с различной патологией шейки матки63

И. Н. Струповец

Нейросонографические изменения у недоношенных детей и уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона их матерей67

И. М. Сквиря

Влияние рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода на структуру интегративной тревожности у лиц с алкогольной зависимостью70

Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова, А. Н. Осипенко, Н. Б. Осипенко, М. Н. Васенда
Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области73

Л. Л. Шилович

Оценка текущего состояния функциональной и физической формы спортсменов с применением программно-аппаратного комплекса «Омега-С».....77

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Ю. Д. Коваленко, Н. М. Чащина, М. И. Завадская, А. В. Адамович, Н. Н. Веялкина, Т. М. Юрага, А. Н. Бычкова, Е. В. Рыжова, Т. А. Жуковец
Исследование 24-эпибрассинолида в хроническом эксперименте на белых крысах81

Е. М. Бутенкова

Значение биологических, поведенческих, социальных и жилищно-бытовых факторов в формировании системы паразит – хозяин (*enterobius vermicularis – homo sapiens*), характеризующейся разной интенсивностью инвазии88

Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов, Е. М. Дорошенко

Влияние аминокислотных композиций на фонд свободных аминокислот печени при хронической алкогольной интоксикации94

В. Н. Грушин, И. С. Беликова, О. Д. Мяделец,

Т. Н. Кичигина, И. В. Зубарева, Ю. П. Аблецова

Особенности строения кожи человека при меланоме98

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Прищепова, М. В. Одинцова

Теоретические основы адсорбционной терапии атеросклероза101

Ю. А. Овсиюк, А. А. Жукова, Д. А. Зиновкин

Патоморфологические изменения во внутренних органах человека и белой крысы при отравлении этиленгликолем.....104

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

А. Л. Лопатина

Анализ смертности трудоспособного населения Гомельской области от болезней системы кровообращения за период 2004–2008 гг.108

В. М. Мицура, А. Н. Волченко, И. Ф. Салажкова, М. Н. Стародубцева

Гепатит С-вирусная инфекция в Гомельской области: современная эпидемиологическая характеристика116

Л. Г. Соболева

Медико-социальные проблемы здоровья школьников начальных классов г. Гомеля123

В. Н. Бортновский, В. Н. Зинович, С. Е. Дубинин, В. М. Грачёва

Опыт разработки шумовой карты г. Гомеля.....127

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызигов, Э. С. Питкевич

Препараты расторопши: новые области применения129

С. В. Шилько, В. Ф. Хиженок, В. В. Аничкин

Биомеханические аспекты создания полимерного протеза клапана сердца нового поколения134

В. Н. Беляковский, О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири

Способ элиминационной эндовагинальной интерферонотерапии в лечении папилломавирусной инфекции139

А. Л. Лопатина, Д. П. Саливончик, Л. В. Кравченко

Эффективность применения гипербарической терапии в первые часы развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: предварительные результаты143

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. В. Мишин, Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров, Р. А. Логинов, Р. В. Дорошенко

Случай саркомы Капоши у девятимесячного ВИЧ-инфицированного ребенка146

C O N T E N T

<i>V. A. Podolyako, A. N. Lyzikov</i> To question about quality of education in medical school	7
---	---

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

<i>V. A. Melnik, A. A. Kozlovsky, N. V. Kozakevich, Kravtsova</i> The analytical assessment of somatic status of children and teenagers at the century boundary (literature review)	9
<i>D. P. Salivonchik</i> The acute coronary syndrome : possibility on the modern therapy (literature review, part II)	13
<i>K. L. Migmanova</i> Yatrogenesis sinusitis (literature review)	19
<i>V. J. Latysheva, V. A. Drobyshevskaya</i> Modern methods of treatment patients with nutritive obesity (literature review)	22
<i>A. A. Kabanova, I. O. Pohodenko-Chudakova</i> Antioxidants in complex treatment of pyoinflammatory diseases in maxillofacial area.....	27
<i>I. A. Cheshik, E. K. Shesterina, V. V. Kovalenko, V. A. Melnik</i> The constitutional features of children and adolescents, constantly living in the conditions of chronic radiation influence as diagnostic criteria of their health (literature review)	31
<i>A. M. Majbogin</i> Morphologic signs of HCV in the brain of infected humans (literature review).....	36
<i>V. I. Nikolaev, G. V. Divovich, V. J. Latysheva</i> Regenerative treatment of traumas of the humeral joint	38
<i>T. M. Mihed, E. L. Krasavtsev, D. D. Redko</i> Candidosis of mucous membranes of oral cavity of the HIV-infected	43
<i>O. V. Nikolaeva</i> Cardiac rhythm impairment and altered function of external breathing in different subtypes of srtoke	47
<i>V. P. Sitnikov, A. B. Bisunkov, V. P. Voronovich</i> Therapeutic opportunities of nasal irrigation.....	51
<i>V. I. Petuhov, M. O. Rusetskaya, S. V. Shavrova</i> Role of the classic roentgenologic methods of research and computer tomography in the diagnostics of purulent diseases of lungs and pleura.....	58
<i>V. N. Belyakovskiy, O. V. Al-YAhiri, A. K. Al-YAhiri</i> The treatment of cervical intraepinelial neoplasia, associated with papillomavirus infection	63
<i>I. N. Strupovets</i> Ultrasonic changes at prematurely born and level of hormones of a thyroid gland and thyroid- stimulating hormone of their mothers	67
<i>I. M. Skvira</i> The relese influence of the situations dangerous clinical during the remission period on the structure of integrated uneasiness at the patients with alcoholic dependence	70
<i>T. V. Satyrova, E. I. Mihailova, A. N. Osipenko, N. B. Osipenko, M. N. Vasenda</i> Variability of n-acetyltransferase phenotype in the citizens of Gomel and Gomel region	73
<i>L. L. Shilovich</i> Estimation of the current condition of the functional and physical form of sportsmen application of the hardware-software complex «Omega-S»	77

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>Y. D. Kovalenko, N. M. Chaschina, M. I. Zawadskaya, A. V. Adamovich, N. N. Veyalkina, T. M. Yuraga, A. N. Bychkova, E. V. Ryzhova, T. A. Zhukovec</i> Study of 24-epibrassinolid substance in chronic experiment on white rats.....	81
<i>E. M. Butenkova</i> Significance of biological, behaviour, social and living conditions factors in forming the system parasite – host (<i>enterobius vermicularis</i> – <i>homo sapiens</i>), characterized by different invasion intensity.....	88
<i>Y. E. Razvodovsky, V. Y. Smirnov, E. M. Doroshenko</i> Effect of amino acids compositions on the level of free amino acids of the liver under chronic alcohol intoxication	94
<i>V. N. Grushin, I. S. Belikova, O. D. Myadelets, T. N. Kichigina, I. V. Zubareva, U. P. Abletsova</i> Peculiar properties of the human skin structure under melanoma.....	98
<i>A. V. Lysenkova, V. A. Philippova, L. V. Prischepova, M. V. Odintsova</i> Theoretical bases of atherosclerosis' adsorptional therapy	101
<i>U. A. Ovseyuk, A. A. Zhukova, D. A. Zinovkin</i> Pathological and morphological changes in the internal organs of human and white rat at ethylene glycole poisoning	104

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<i>A. L. Lopatina</i> The mortality from circulatory diseases among the able-bodied population of Gomel region in 2004–2008.....	108
<i>V. M. Mitsura, A. N. Volchenko, I. F. Salazhkova, M. N. Starodubtseva</i> HCV-infection in Gomel region: current epidemiological characteristic	116
<i>L. G. Soboleva</i> Medical-social problems of health of junior pupils of Gomel city.....	123
<i>V. N. Bortnovsky, V. N. Zinovich, S. E. Dubinin, V. M. Grachiova</i> The experiment of working up a noise map of Gomel	127

NEW TECHNOLOGIES

<i>Y. I. Brel, A. N. Lyzikov, E. S. Pitkevich</i> Herbal preparations from milk thistle: new fields of application.....	129
<i>S. V. Shilko, V. F. Khizhenok, V. V. Anichkin</i> Biomechanical aspects of development of advanced polymer prosthesis of heart valve	134
<i>V. N. Belyakovskiy, O. V. Al-YAhiri, A. K. Al-YAhiri</i> Role interferonotherapy in treatment of papillomavirus infection	139
<i>A. L. Lopatina, D. P. Salivonchik, L. V. Kravchenko</i> Efficacy of the application the HBO in the first time of ST segment elevation myocardial infarction: preliminary result.....	143

CASE STUDIES

<i>A. V. Mishin, D. A. Zinovkin, E. A. Nadyrov, R. A. Loginov, R. V. Doroshenko</i> The case of sarcoma Kaposi at the nine-month old HIV-infected child	146
--	-----

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

УДК 378:61

К ВОПРОСУ О КАЧЕСТВЕ ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**В. А. Подоляко, А. Н. Лызиков****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье рассмотрены вопросы, относящиеся к качеству подготовки специалиста в высшей медицинской школе. Представлены организационные уровни контроля качества образования будущего врача.

Ключевые слова: качество образования, образовательные услуги, контроль качества образования.

TO QUESTION ABOUT QUALITY OF EDUCATION IN MEDICAL SCHOOL**V. A. Podolyako, A. N. Lyzikov****Gomel State Medical University**

The questions, that concern to quality of preparation doctor for highest medical school, had been considered in this article. The levels of control quality of education for future doctor had been produced.

Key words: quality of education, services of education, control quality of education.

Введение

В современном обществе углубляется осознание значимости качества образования как для экономического и социального прогресса страны, так и для укрепления позиции работника на рынке труда, роста его профессиональной мобильности и социальной защищенности, реализации прав на развитие личности и достойную жизнь. Динамичные процессы реформирования образования, которые происходят во всем мире и вызваны изменениями в экономической, социально-политической и научно-технической сферах, и в Беларуси затронули как философию, так и технологию образования, его цели и задачи, структуру, содержание, контроль за качеством. В современных условиях рынка качество образования выступает главным конкурентным преимуществом учебного заведения наряду с ценой. Для того, чтобы обеспечить конкурентоспособность отечественного образования на мировом рынке образовательных услуг, необходимо совершенствовать его качество [1]. Кроме того, компетентностная модель, которая по существу приобрела общеевропейский стандарт и кладется сегодня в основу при разработке новых государственных образовательных стандартов, также диктует необходимость разработки адекватной системы контроля качества подготовки специалистов. Современный конкурентоспособный вуз должен иметь эффективную систему контроля и управления качеством подготовки будущих специалистов, включающую новые (инновационные) организационные и методические принципы решения этой проблемы.

Качество обучения и образования

Образование традиционно определяется как обучение и воспитание, поэтому критерием его оценки становится качество этих составляющих. Качество обучения — это непосредственный результат учебного процесса, напрямую зависящий от уровня квалификации профессорско-преподавательского состава, учебно-методического обеспечения, состояния материально-технической базы вуза, интеллектуального потенциала обучающихся (студентов, магистрантов, аспирантов). Качество образования (образовательной услуги) — более широкое понятие, которое включает такие новые характеристики, как востребованность выпускников вуза на рынке профессий и труда, наличие и уровень общих и профессиональных компетенций специалиста.

Потребителями образовательной услуги являются многие субъекты: студенты, их родители, ведомства, государство, общество. И при оценке высшего учебного заведения каждый из этих потребителей руководствуется собственным пониманием качества образования и его критериев. Если со стороны производителя образовательной услуги (учреждения образования в лице профессорско-преподавательского состава) приоритетным в вопросе качества обучения является соблюдение государственных стандартов, совершенствование материально-технической базы, технологий обучения и др., то со стороны студентов (абитуриентов) важными условиями, влияющими на качество обучения, становятся такие, как: готовность воспринимать знания и наличие у них способности формировать умения и практи-

ческие навыки. Эти психолого-интеллектуальные составляющие особенно влияют на качество обучения в условиях возрастания доступности высшего образования. Поэтому одним из факторов, влияющих на качество медицинского образования, является уровень довузовской подготовки абитуриентов. Имеющийся разрыв между уровнями школьного и требованиями вузовского образования нередко негативно сказывается на готовности студентов воспринимать знания и их способности формировать умения и практические навыки. Речь здесь идет о профессиональной ориентации. «Обеспечение высокого профессионального уровня специалиста является производным от эффективной профориентационной работы. Профориентация существует не для того, чтобы увеличить конкурс в высшее учебное заведение, а для того, чтобы в последующем «не потерять» студента, который поступил в вуз» [1].

Для решения этой проблемы необходимо в вузовской системе совершенствовать имеющиеся и развивать новые структуры довузовского образования на хозрасчетной основе: факультет довузовской подготовки с одно- или двухгодичными сроками обучения, подготовительное отделение, заочно-очные подготовительные курсы (двух- или одномесечные), курсы по углубленному изучению химии, биологии и русского языка при соответствующих кафедрах. Важной в профориентационной работе, выявлении и развитии творческого потенциала молодежи является работа по созданию при вузе очно-заочных школ юных исследователей по медико-биологическим направлениям. Создание и совершенствование работы таких довузовских структур позволят выпускникам этих форм довузовского образования составить ядро студентов всех факультетов.

Оценка качества образования

Под качеством высшего медицинского образования следует понимать обеспечение такого уровня подготовки специалистов, который позволит им осуществлять эффективную профессиональную деятельность, быстро адаптироваться в условиях научно-технического прогресса, использовать полученные знания при решении профессиональных задач. Для оценки качества медицинского образования в вузе необходимы комплексные, интегральные показатели и характеристики. На качество образования в медицинской высшей школе влияют многочисленные факторы: уровень и качество довузовской подготовки абитуриентов, квалификация педагогических кадров, материальная база вуза, качество государственных образовательных стандартов. Необходимо подчеркнуть, что государственный образовательный стандарт отражает общие требования к подготовке специалистов, тогда как требования, отно-

сящиеся к специфике и уровню получаемой профессиональной подготовки, должны формироваться и обеспечиваться самим вузом. Учитывая это, важным критерием качества медицинского образования является способность медицинского вуза воспитать у студентов потребности в постоянном самообразовании и самосовершенствовании, сформировать у них умения применять полученные знания в будущей профессиональной деятельности, умения ориентироваться в условиях, допускающих принципиальную неопределенность.

Эффективным и целесообразным является многоуровневый подход к оценке качества образования с выделением уровней: государственного, ведомственного (здравоохранения и образования), довузовского образования, конкретного вуза, студента [2]. На государственном и ведомственном уровнях должны решаться вопросы стандартизации образования, принципиальные проблемы организации учебного процесса, материального обеспечения и финансирования высших учебных заведений в соответствии с принятой на государственном уровне экономической программой, вопросы социальной защиты педагогических кадров и студентов, потребность в кадрах, вопросы квалификации и др. На уровне вуза необходимо проводить постоянный мониторинг качества обучения, чтобы выявить степень и полноту реализации государственных образовательных стандартов, соответствие целей деятельности вуза требованиям, предъявляемым к специалисту рынком труда, уровню возможности преподавателей к подготовке конкурентоспособного специалиста. На уровне студента акцент необходимо сделать на готовности выпускника к профессиональной деятельности, его профессиональных намерениях на рынке труда, степени его удовлетворенности образовательным процессом и результатами обучения в вузе.

На уровне вуза управление и контроль качества образования также должны быть многоуровневыми. Считаем, что контроль качества должен обеспечиваться на уровнях: ректората, деканатов, учебного отдела, кафедр. На уровне Совета университета и ректората координационным органом, осуществляющим управление качеством образовательного процесса, должен быть центральный учебно-методический совет (комиссия по контролю за качеством обучения), который призван решать задачи: контроля за соблюдением требований государственного образовательного стандарта; координации действий профессорско-преподавательского коллектива вуза; экспертизы учебно-методической документации; совершенствования содержания и методов организации учебного процесса; обеспече-

ния методического единства содержания, технологий, средств и методов обучения; внесения предложений в Совет университета по реорганизации кафедр, планированию учебного процесса и распределению учебной нагрузки среди кафедр вуза.

Декаанаты факультетов управление качеством образовательного процесса должны осуществлять по следующим основным направлениям: контроль за содержанием учебных программ (соответствие образовательному стандарту, расширение междисциплинарных связей, практическая направленность и др.); разработка и внедрение инновационных форм, методов и средств методической организации и проведения учебных занятий; контроль наличия и качества методических и дидактических материалов для подготовки и самоподготовки студентов; учет и анализ сведений о посещаемости и успеваемости студентов; проведение отсроченных форм педагогического контроля (проверка выживаемости знаний); организация форм и методов самостоятельной работы студентов; индивидуальная работа со студентами (выяснение причин проблем, возникающих в процессе обучения, усиление мотивации к достижению позитивных результатов).

Необходимо акцентировать внимание на роли кафедры как наиболее близкого и непосредственно контактирующего со студентами подразделения. Кафедры определяют конкретные пути реализации учебных программ и обеспечивают контроль качества обучения студентов путем: постоянного повышения квалификации преподавательского состава; внедрения инновационных методов и средств организации и проведения занятий (новых форм и методов самостоятельной, учебно- и научно-исследовательской работы студентов); постоянной обратной связи с деканатами по вопросам учебной дисциплины; проведения различных форм педагогического контроля; совершенствования, организации и анализа итогового контроля знаний и умений, приобретенных на кафедре (зачеты, экзамены).

Как активную фигуру в учебном процессе, а не пассивный объект обучения следует рассматривать студента. Он является главным субъектом учебного процесса наряду с преподавателем. Именно между ними выстраиваются специфические учебно-познавательные отношения, в результате которых совершается процесс «образования» (формирования) специалиста. Поэтому для получения оценки качества учебного процесса необходимо регулярно проводить анкетирование студентов, подвергать всестороннему анализу и доводить до сведения профессорско-преподавательского состава его результаты. Важно проводить анкетирование и студентов выпускных курсов для выявления их профессиональных намерений, субъективной оценки деятельности факультетов, кафедр, вуза в целом, степени удовлетворенности результатами обучения. Еще более важно для принятия решений в управлении качеством обучения изучать мнение выпускников после распределения и первого опыта их профессиональной деятельности. Необходимо учитывать опыт, получаемый выпускниками после распределения, выяснять, насколько востребованы знания, полученные в вузе.

Заключение

Таким образом, качественное обучение должно давать хороший результат. А как измерить результат педагогической деятельности? Ведь он виден не сразу, его проявление растянуто на долгие годы, к тому же он трудноизмерим. Выход может быть в том, чтобы измерять не результат, а сам процесс, уровень его организации, как это делается на производстве: качество конечного продукта (а в нашем случае — образовательной услуги) можно не измерять, если создана надежная система, его гарантирующая.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Косинец, А. Н. Инновационное образование — главный ресурс конкурентоспособной экономики государства / А. Н. Косинец // Высшая школа. — 2007. — № 6. — С. 4–12.
2. Бардовская, Н. В. Оценка качества высшего образования: идея уровневого подхода // Высшее образование сегодня. — 2002. — № 9. — С. 26–29.

Поступила 19.01.2010

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.6-053.5:613.955

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА РУБЕЖЕ СТОЛЕТИЙ (обзор литературы)

В. А. Мельник, А. А. Козловский, Н. В. Козакевич, В. А. Кравцова

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре представлены современные представления отечественных и зарубежных авторов о закономерностях формирования морфологического статуса на восходящем этапе онтогенеза на рубеже XX и XXI сто-

летий. Проведенный анализ литературы позволит расширить знания о влиянии экологически неблагоприятных факторов в сочетании с комплексом социально-психологических факторов на состояние здоровья подрастающего поколения.

Ключевые слова: физическое развитие, дети и подростки, морфологические показатели.

THE ANALYTICAL ASSESSMENT OF SOMATIC STATUS OF CHILDREN AND TEENAGERS AT THE CENTURY BOUNDARY (literature review)

V. A. Melnik, A. A. Kozlovsky, N. V. Kozakevich, V. A. Kravtsova
Gomel State Medical University

In the review the present-day conceptions of authors from our country as well as foreign authors about the regularities of forming of morphological status at the ascending phase of ontogenesis at the boundary of the 20th and 21st centuries have been presented. The realized analysis of literature will allow to broaden the knowledge about the influence of ecologically unfavorable factors coupled with social and psychological factors on the growing generation's health condition.

Key words: physical development, children and teenagers, morphological indices.

Физическое развитие, характеризуя процессы роста и развития ребенка, по праву считается одним из важнейших критериев, отражающих состояние здоровья детского населения, а данные, полученные при антропометрических обследованиях детей и подростков, могут служить основой для популяционного мониторинга состояния здоровья школьников на конкретной территории [33].

Существуют различные определения понятия «физическое развитие» (ФР). Так, П. Н. Башкиров под ФР понимает «единство морфологических и функциональных способностей организма» [4]. По В. В. Бунаку, ФР «есть некоторая условная мера физической дееспособности организма, определяющая запас его физических сил, суммарный рабочий эффект, обнаруживающийся как в одномоментном испытании, так и в длительный срок» [5]. В. М. Левин заменяет ФР термином «физическое состояние» и подразумевает под ним «комплексную оценку состояния здоровья и функциональных состояний». Г. Л. Апанасенко, исследуя вопрос трактовки ФР, считает, что каждый человек как функциональная единица должен рассматриваться в трех аспектах: социально-психологическом, органическом (морфофункциональном) и половом [3].

Наиболее важными признаками ФР являются длина тела (ДТ), масса тела (МТ), а также обхват грудной клетки (ОГК). Однако в ряде случаев для более полного анализа ФР ребенка требуется больший круг показателей: жизненная емкость легких, мышечная сила рук и ног и др. Отслеживание динамики данных величин и сравнение их со стандартными кривыми «росто-массовых» параметров должно быть составной частью любой программы исследования здоровья и питания детей [35].

Морфологический статус отражает влияние многочисленных эндогенных и экзогенных

факторов, поэтому уровень и гармоничность ФР детского контингента — важные социально-экономические показатели особенно при динамическом наблюдении за состоянием здоровья, которое должно постоянно находиться в поле зрения специалистов [7].

По мнению Н. Н. Миклашевской, показатели ФР представляют собой «фундаментальную характеристику организма», а их значительные изменения можно расценивать как фактор риска в ходе нормального онтогенеза. Вопрос о взаимосвязях между ФР, состоянием здоровья и заболеваемостью не является окончательно решенным. Это связано с тем, что, отражая процессы роста и формирования организма, ФР непосредственно зависит от состояния здоровья, так как наличие серьезного заболевания может существенно отразиться на процессе ФР, а ФР во многом определяет течение и исход болезни.

Все факторы, характеризующие рост и развитие детского организма, можно условно разделить на 3 группы: генетические, средовые, трудно классифицируемые [16].

Генотип человека, то есть его генетическая конституция является своеобразным «сводом законов», в пределах которого осуществляются биохимические процессы, участвующие в формировании структурных и функциональных особенностей организма в соответствии с предъявляемыми к нему требованиями окружающей среды [22]. Наследственные факторы определяют главным образом темп и возможный предел роста ребенка при наличии оптимальной окружающей среды. При ухудшении экологических условий проживания реализация генетической программы роста либо существенно затрудняется, либо искажается, однако все изменения происходят в пределах нормы реакции признака, которая сама по себе генетически детерминирована.

Влияние средовых факторов на скорость роста в детском возрасте прослеживается весьма отчетливо. Особую опасность представляют увеличение и накопление в окружающей среде различных мутагенных веществ, воздействующих на генетические структуры. Влияние мутагенных факторов предполагает специфические ответные биологические реакции на ксенобиотики, ранее не встречавшиеся в естественной природной среде, приспособление к которой осуществлялось в течение длительной истории [2]. К факторам такого рода следует отнести изменения в характере питания и витаминной обеспеченности, двигательном режиме, эмоциональных нагрузках и др. Происходит то, что Б. А. Никитюк назвал «конфликтом организма со средой» [18]. При этом факторы окружающей среды могут изменять скорость ростовых процессов. Выявлено, что ускорение или замедление темпов ФР приводит к снижению функциональных возможностей организма, а особенно это проявляется в ухудшении качества регулирования функций.

К трудно классифицируемым факторам, влияющим на рост и развитие детского организма, можно отнести материальную обеспеченность семьи, уровень образования матери и отца, взаимоотношения в семье. Причем, как считает Т. М. Максимова, ведущее место занимает материальное положение семьи [12].

В течение нескольких десятилетий конца XX века в большинстве стран мира у детей и подростков стал отмечаться феномен выраженного ускорения роста и развития — акселерация (ускорение процессов полового созревания, достижение максимальных показателей ДТ в более раннем возрасте и т. п.).

Дети с опережением своего паспортного возраста в пре- и пубертатный периоды чаще, чем растущие согласно общебиологическим закономерностям имеют увеличенную щитовидную железу, у них снижена глюкокортикоидная активность надпочечников, чаще отмечается дисгармоничное ФР. Увеличение МТ, являющееся следствием акселерации, повышает вероятность развития артериальной гипертензии, повышение общей заболеваемости, особенно ОРВИ, ангины, тонзиллитами, а также «кариозной эпидемией» [16].

Начиная с конца 80-х — начала 90-х годов XX столетия стали появляться первые сообщения о стабилизации или затухании ускорения роста и развития человека, проявляющиеся в снижении темпов прироста признаков ФР [10, 11, 17, 19, 33]. При этом наибольший процент отставания по ДТ и МТ приходится на возраст 12–13 лет, т. е. на пубертатный период [1]. Такие проявления могут быть расценены как завершение процессов ускоренного роста и раз-

вития школьников в конце XX века и постепенная смена акселерации ретардацией [25].

В настоящее время широко обсуждается новый феномен — «отрицательный эпохальный сдвиг», который нередко отождествляется с понятием «деселерация». К концу XX века ожидалось замедление темпов роста и развития детского организма [10, 16].

Причина этого, по мнению Н. А. Матвеевой с соавторами (1997, 2001), заключается в резкой смене социально-экономических условий жизни в России [6]. На первое место по значимости выходят сдвиги в характере питания [21, 25]. Второй серьезной проблемой является изменение образа жизни детей, высокая учебная нагрузка, низкая двигательная активность, социальные потрясения в обществе, распространенность вредных привычек. Отмечается, что снижение МТ чаще регистрируется у детей, проживающих на эколого-депрессивных территориях крупных промышленных городов [6].

Однако в литературе имеются данные о противоположных тенденциях в динамике ФР детей и подростков. Так, в некоторых регионах России отмечено дальнейшее увеличение ДТ как у мальчиков, так и у девочек, что в большей степени характерно для школьников старших возрастных групп — 14–17 лет [31].

Исследования, проведенные М. Ф. Сауткиным в 1973–1976 и в 1992–1993 гг., показали, что у мальчиков г. Рязани продолжалась акселерация ФР, выразившаяся в увеличении ДТ, МТ и ОГК. У девочек же, наоборот, отмечалась «деакселерация» ФР, что проявилось в существенном снижении МТ и ОГК [23].

Сопоставляя средние величины ДТ и ее годовых прибавок у мальчиков и девочек 10–11 лет, И. Б. Тубол с соавторами (1995) показали, что данные по детям 1990-х годов не расходятся с полученными в 1970-х годах. Такие же результаты получены и по средним величинам МТ и ее годовым прибавкам у мальчиков [29].

Одной из наиболее важных особенностей возрастной динамики ФР детей и подростков является неравномерность изменений скорости роста [16]. Так, изменения антропометрических показателей в половозрастном аспекте указывают на наличие фазы замедленного роста (от 7 до 11 лет), когда между мальчиками и девочками различия недостоверны [32], и фазу ускоренного роста (от 12 до 17 лет) [26]. Пубертатное ускорение роста у мальчиков и девочек начинается в разном возрасте. У мальчиков наиболее интенсивный прирост ДТ происходит в 13–15 лет, у девочек на 2 года раньше — в 11–13 лет. Девочки начинают опережать в росте мальчиков примерно с 10 лет, а после 13–14 лет, с наступлением менархе, темп роста девочек резко снижается, и мальчики начина-

ют вновь обгонять их [17, 24, 27]. Некоторые авторы выделяют возрастной период 5–8 лет, в течение которого отмечается достаточно интенсивный ростовой скачок [16].

Нарастание МТ также имеет определенные закономерности: до 11 лет значения признака у девочек и мальчиков примерно равны; с 11 до 14 лет МТ у девочек превышает таковую у мальчиков, после 15 лет наблюдаются обратные соотношения [8].

Изучение региональных особенностей ФР детей и подростков Беларуси показало его зависимость от среды обитания: климата, минерального состава почвы [11]. С. А. Ляликов и С. Д. Орехов (1997) установили, что мальчики и девочки, проживающие на Полесье, значительно уступают по показателям ДТ и МТ своим сверстникам из других регионов Беларуси [11]. Различия в антропометрических показателях установлены и между подростками, проживающими на Севере России и в Центральном регионе [19].

При сравнении показателей ФР в зависимости от степени урбанизации выявлено, что городские дети независимо от пола выше своих сельских сверстников. Особенно существенные различия установлены в возрастных группах 8–14 лет, в которых ДТ была достоверно выше. Значительных различий по МТ в зависимости от места проживания Ю. А. Ямпольской и другими авторами не выявлено, хотя у городских мальчиков и девочек величина признака была несколько выше [17, 28, 32].

Исследования О. В. Киека с соавторами (2000) антропометрических показателей у школьников, проживающих в условиях промышленного города, выявили достоверное отставание по ДТ и МТ от разработанных стандартов [9].

Важной характеристикой здоровья детей и подростков является гармоничность ФР, так как это весьма информативный показатель, который отражает интегральную взаимосвязь между различными антропометрическими показателями (ДТ и МТ), а также возрастом и полом ребенка.

При сравнении показателей ФР сельских и городских детей и подростков выявлено, что независимо от места проживания примерно одинаковое количество детей имели гармоничное ФР [28].

В. И. Пляскина и М. Ф. Сауткин (2000), изучая динамику ФР школьников, установили, что в 1990-е годы произошло снижение числа детей с гармоничным ФР [20]. При этом отмечено уменьшение группы с избыточной массой тела (Имт) и увеличение с дефицитом массы тела (Дмт) [19, 20, 30], что в большей степени характерно для девочек, чем для мальчиков. В литературе имеются данные о том, что дисгармоничное ФР с Имт чаще встречается среди девочек [28, 34].

Изучением морфологического статуса на восходящем этапе онтогенеза в конце XX сто-

летия у детей и подростков Гомельского региона активно занимались сотрудники кафедры нормальной физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», что нашло свое отражение в работах, представленных А. И. Киеней и В. А. Мельником с соавторами. Так, авторами установлено, что у школьников, проживающих в населенных пунктах с низким и средним уровнем урбанизации: в г. Ветка и в сельской местности Гомельского района, наблюдается ускорение ростовых процессов. При этом в экологически более благоприятной сельской местности Гомельского региона чаще встречаются школьники с гармоничным физическим развитием, а в городах — чаще с избыточной массой тела. Половой диморфизм проявляется в региональных особенностях реактивности организма на сложные эколого-социальные условия жизни [13, 14, 15].

Выводы

В результате проведенного нами анализа литературы установлено, что данные, полученные различными исследователями об антропометрических показателях и гармоничности физического развития детей и подростков, проживающих в условиях экологического неблагополучия, носят разрозненный и неоднозначный характер, а выявляемые тенденции зачастую противоречивы. При этом в большинстве работ признается, что ухудшение среды обитания вызывает существенные изменения морфофункциональных характеристик организма человека, а наиболее экосенситивной группой являются дети и подростки.

В связи с этим представляется необходимым проведение комплексных исследований, посвященных изучению морфологического статуса детей и подростков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акиншин, В. И. Особенности физического развития школьников Белгородской области / В. И. Акиншин, В. И. Мелехова, К. Д. Никитин // *Здравоохранение Рос. Федерации*. — 1998. — № 4. — С. 54.
2. Алексеева, Т. И. Географическая среда и биология человека / Т. И. Алексеева. — М.: Наука, 1977. — № 21. — 34 с.
3. Апанасенко, Г. Л. Физическое развитие детей и подростков / Г. Л. Апанасенко. — Киев: Здоров'я, 1985. — 79 с.
4. Башкиров, П. Н. Учение о физическом развитии человека / П. Н. Башкиров. — М.: Изд-во МГУ, 1962. — 460 с.
5. Бунак, В. В. Опыт типологии пропорций тела и стандартизации главных антропометрических размеров / В. В. Бунак // *Учен. записки МГУ*. — 1937. — Вып. 10. — С. 7–102.
6. Динамика физического развития сельских школьников чувашей (1884–1999 гг.) / Н. А. Матвеева [и др.] // *Гигиена и санитария*. — 2001. — № 3. — С. 63–67.
7. Динамика физического развития школьников Нижнего Новгорода / Н. А. Матвеева [и др.] // *Гигиена и санитария*. — 1997. — № 2. — С. 26–28.
8. Ермолаев, Ю. А. Возрастная физиология: учеб. пособие для студентов пед. ин-тов / Ю. А. Ермолаев. — М.: Высш. шк., 1985. — 374 с.
9. Киек, О. В. Комплексная оценка физического развития мальчиков школьного возраста в условиях промышленного города / О. В. Киек, Б. В. Засорин, В. М. Боев // *Гигиена и санитария*. — 2000. — № 1. — С. 74–76.

10. Кириллов, В. Ф. Здоровье детей, проживающих в районе размещения атомной электростанции / В. Ф. Кириллов, Т. Ш. Миннибаев, Е. В. Абашова // Гигиена и санитария. — 2001. — № 1. — С. 65–68.
11. Ляликов, С. А. Регионарные особенности физического развития детей и подростков Беларуси / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов // Экологическая антропология. — Мн.-Люблин-Лодзь, 1997. — С. 99–103.
12. Максимова, Т. М. Физическое развитие детей в условиях формирования новой социальной структуры населения / Т. М. Максимова // Пробл. соц. гиг. и история мед. — 1998. — № 2. — С. 14–18.
13. Мельник, В. А. Антропометрическая характеристика детей и подростков г. Гомеля в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика, Н. И. Штаненко // Христианство и медицина: II Белорусско-Американская науч.-практ. конф. врачей, посвящ. 18-летию катастрофы на ЧАЭС: сб. рецензир. статей, представленных на конф. — Гомель: Гомель-Амарелло, 2004. — С. 10–12.
14. Мельник, В. А. Гармоничность физического развития городских и сельских детей в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика // X съезд Белорусского общества физиологов: тез. докл. — Мн., 2001. — С. 106.
15. Мельник, В. А. Морфофункциональная характеристика сельских детей, подверженных внутриутробному облучению в результате аварии на ЧАЭС / В. А. Мельник, Э. М. Заика, А. И. Киеня // Жизнь после Чернобыля: 16 лет спустя: матер. науч.-практ. конф., посвященной 15-летию Респ. диспансера радиационной мед., Минск, 2002 г. / Респ. диспансер радиационной мед. — Мн., 2002. — С. 122–126.
16. Морфофункциональные константы детского организма: справ. / В. А. Доскин [и др.]; под общ. ред. В. А. Доскина. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
17. Морфофункциональные особенности подросткового возраста / Л. А. Щеплягина [и др.] // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 31–36.
18. Никитюк, Б. А. Факторы роста и морфофункционального созревания организма / Б. А. Никитюк. — М.: Наука, 1978. — 468 с.
19. Оценка данных физического развития девушек-подростков Центрального региона / И. И. Соколова [и др.] // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 3. — С. 78.
20. Пляскина, В. И. Здоровье детей обучающихся в школах нового типа / В. И. Пляскина // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 62–65.
21. Проблемы здоровья детей и их физического развития / М. В. Антропова [и др.] // Здравоохранение Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 17–21.
22. Саливон, И. И. Количественный подход к определению типов телосложения у школьников / И. И. Саливон, Н. И. Полина. — Мн.: УП «Технопринт», 2003. — 40 с.
23. Сауткин, М. Ф. Новые тенденции в физическом развитии школьников Рязани / М. Ф. Сауткин // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 21–23.
24. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин [и др.] // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 59–62.
25. Суханова, Н. Н. Физическое развитие школьников к концу XX века: анализ и прогноз / Н. Н. Суханова // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 36–41.
26. Тамбовцева, Р. В. Возрастные изменения массы тела и мышц кистей у мальчиков 7–17 лет / Р. В. Тамбовцева // Морфология. — 1995. — № 3. — С. 45–48.
27. Усоева, Н. А. Физическое развитие девочек подросткового и юношеского возраста / Н. А. Усоева // Здравоохранение Беларуси. — 1992. — № 8. — С. 31–34.
28. Физическое развитие детей Кировской области / Л. П. Абросимова [и др.] // Гигиена и санитария. — 1998. — № 2. — С. 30–32.
29. Характеристика уровней артериального давления, физического развития и факторов риска атеросклероза у школьников, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения / И. Б. Тубол [и др.] // Терапев. арх. — 1995. — № 1. — С. 17–19.
30. Широченко, Н. Д. Антропологическое исследование физического развития подростков / Н. Д. Широченко, Г. Г. Рыжикова, Н. Г. Аксенова // Морфология. — 1998. — № 3. — С. 134.
31. Щедрин, С. А. Проявление общебиологических закономерностей в физическом развитии школьников г. Новосибирска / С. А. Щедрин // Морфология. — 2001. — № 4. — С. 56–59.
32. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников / Ю. А. Ямпольская // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 9–11.
33. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие школьников Москвы в последнее десятилетие / Ю. А. Ямпольская // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 65–68.
34. Яйленко, А. А. Уровень физического развития и конституциональные особенности ребенка как диагностические особенности его здоровья / А. А. Яйленко, Н. Н. Зернова, Т. И. Легонькова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 5. — С. 11.
35. Watanabe, T. Circadian reference to normal and diseased children / T. Watanabe, M. Nagashima, Y. Hojo // Acta Paediatr Jpn. — 1994. — P. 683–689.

Поступила 04.01.2010

УДК 616.132.-002-085 ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть II)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В обзоре представлена информация о современной медикаментозной и инструментальной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

THE ACUTE CORONARY SYNDROME : POSSIBILITY ON THE MODERN THERAPY (literature review. Part II)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на электрокардиограмме (ЭКГ).

• низкомолекулярный гепарин

Антикоагулянтная терапия независимо от избранной стратегии ведения (инвазивной или консервативной) является обязательным эле-

ментом лечения больных с ОКС [1]. У больных с ОКС без подъема интервала ST (ОКСбпST) с высоким и умеренным риском ишемических событий инвазивная стратегия имеет определенные преимущества перед консервативной [2].

В 10 рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение низкомолекулярного гепарина (НМГ) с нефракционированным гепарином (НФГ). В 2 исследованиях оценивался дальтепарин (FRISC, FRIC), еще в одном — надропарин (FRAXIS), а в 6 — эноксапарин (EVET, ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE, INTERACT, A to Z). В исследованиях с дальтепарин и надропарин выявили исходные смертность и частоту развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с таковыми в исследованиях с НФГ, тогда как в 5 из 6 исследований эноксапарина обнаружили различия по смертности и частоте развития нефатального ИМ, которые подтверждали превосходство эноксапарина перед НФГ; суммарное отношение шансов (ОШ) составляло 0,91 (95 % доверительный интервал (ДИ) от 0,83 до 0,99) [3, 4, 5]. К преимуществам НМГ относятся легкость подкожного введения и отсутствие необходимости в мониторинговании. Кроме того, НМГ стимулирует тромбоциты меньше, чем НФГ, и менее часто ассоциируется со спровоцированной гепарином тромбоцитопенией [6].

В объединенном анализе исследований ESSENCE и TIMI 11B преимущество эноксапарина перед НФГ при оценке влияния на серьезные конечные точки (смерть и (или) ИМ) регистрировалось с 8 дня от начала исследований и сохранялось на последующих этапах. Достоверное различие в частоте смертельных исходов, ИМ и необходимости в неотложной реваскуляризации в пользу эноксапарина в этом метаанализе прослеживалось до 1 года [4, 7].

В последующих исследованиях по эноксапарину (ACUTE, INTERACT, A to Z) получены основания для возможной замены НФГ эноксапарина у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту (АСК), но и мощные антитромботические средства, блокаторы Ib/IIIa гликопротеиновых (ГП) рецепторов тромбоцитов эптифибатида и тирофибан. Более того, в крупном сравнительном исследовании SYNERGY возможность подобной замены НФГ эноксапарином продемонстрирована для больных ОКС с ранней инвазивной стратегией лечения [8]. При объединенном анализе данных основных исследований по сравнению эноксапарина с НФГ при ОКСбпST показано преимущество эноксапарина перед НФГ по показателю снижения риска развития таких серьезных неблагоприятных исходов, как смерть и ИМ. Это преимущество достигалось без существенного дополнительного риска крупных кровотечений и увеличения потребности в применении препаратов крови для лечения этих кровотечений [9].

Важнейшим элементом доказательной базы эноксапарина при ОКС следует считать результаты исследования EXTRACT-TIMI 25, в котором на достаточно большом количестве больных (более 20 тыс. пациентов) убедительно показано преимущество эноксапарина перед НФГ у пациентов с ОКСбпST на ЭКГ (подвергнутых тромболитической терапии (ТЛТ)) [10].

• продленная терапия НМГ

В исследованиях FRISC, FRIC, TIMI 11B и FRISC-II оценивалась потенциальная польза пролонгированного введения НМГ после выписки из стационара [3]. Анализ результата с момента рандомизации позволил выявить значительное снижение в группе дальтепарина совокупной конечной точки, включавшей смерть или ИМ, к 30-му дню (3,1 % против 5,9 %; $p = 0,002$), но не по истечении 3 месяцев (6,7 % против 8 %, $p = 0,17$). Совокупный показатель смертности, частоты развития ИМ и реваскуляризации за весь период лечения снизился по истечении 3 месяцев (29,1 % против 33,4 %, $p = 0,031$). Пользу от продленного введения дальтепарина имели только пациенты, получавшие медикаментозное лечение, и больные с повышенными уровнями ТнТ. Однако в клинической практике, учитывая «агрессивность» ранней инвазивной стратегии, длительное применение НМГ не является актуальным. Проведенные исследования показали также, что продолжение введения НМГ после 8 сут не повышает эффективности лечения ОКСбпST [11].

• преимущества использования НМГ перед НФГ

НМГ имеют ряд отличий от НФГ, результатом которых является относительная простота практического применения. НМГ имеют более высокое соотношение анти Ха/анти Па активности, меньшую чувствительность к тромбоцитарному фактору IV, более предсказуемый антикоагулянтный эффект при меньшей частоте тромбоцитопений. Эти препараты можно вводить подкожно, дозируя их по весу больного и не проводя лабораторный контроль. Существуют доказательства того, что НФГ эффективнее плацебо у больных, получающих АСК. Имеются данные, свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НМГ в острую фазу болезни. Исследования других НМГ (дальтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с эффективностью НФГ [12]. Более длительное применение гепарина (НМГ-эноксапарина) после ТЛТ, не влияя на частоту реперфузии коронарной артерии (КА), снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий.

Таким образом, введение НМГ (в течение 2–8 сут) в острую фазу болезни по меньшей мере также эффективно, как и применение НФГ. Ис-

пользовать НМГ на практике значительно удобнее из-за простоты введения, отсутствия необходимости в постоянном лабораторном контроле. Безопасность НМГ равна безопасности НФГ [4, 8].

• блокаторы фактора Ха

Фондапаринукс — первый селективный ингибитор Ха-фактора, одобренный для применения у больных ОКСпST и ОКСпбST. В исследовании OASIS-5 при сравнении эффективности он был не хуже эноксапарина на ранних сроках их применения и обеспечивал снижение риска смерти и ишемических событий (в сравнении с эноксапарином) через 30 дней и 6 месяцев наблюдения. Снизив риск крупных кровотечений практически вдвое, он оказался существенно безопаснее, чем эноксапарин. Абсолютное большинство больных-участников OASIS-5 (> 14 000 из 20078) получали лечение, основанное на инвазивной стратегии, и около половины из них были подвергнуты чрезкожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [13].

Фондапаринукс — представитель пентасахаридов избирательно блокирует активированный X-фактор свертывания крови, предотвращая, таким образом, образование тромбина. Его преимущество перед другими НМГ состоит в однократном использовании и практически отсутствии развития такого осложнения, как тромбоцитопения [13]. Поэтому препарат имеет преимущество при повышенной опасности геморрагических осложнений (включая существенное нарушение функции почек) и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Для профилактики тромботических осложнений при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, во время процедуры рекомендуется в/в вводить стандартные дозы НФГ. Также он может применяться для профилактики венозных тромбозов и тромбозов сосудов малого круга кровообращения. Таким образом, применение фондапаринукса ассоциируется со значимым уменьшением числа летальных исходов к 30 дню (295 против 352; $p = 0,02$) и к 180 дню (574 против 638, $p = 0,05$) и со значительным снижением смертности, частоты развития ИМ и инсульта ($p = 0,007$) к 180 дню [13].

В исследовании OASIS-6 (12092 больных ИМпST из 447 госпиталей 41 страны) установлено, что при подкожном введении 2,5 мг фондапаринукса в течение 8 дней число смертельных случаев и рецидивов ИМ на 9, 30 день и в конце наблюдения (3-6 мес) было достоверно ниже, чем при применении НМГ или плацебо. При объединенном анализе данных о больных, подвергнутых ЧКВ в исследованиях OASIS-5 и OASIS-6, фондапаринукс был сопоставим с НФГ и эноксапарином по частоте развития ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт) — 8 % в каждой из групп, но существенно снижал

риск тяжелых кровотечений (2,9 % против 5,5 %, отношение рисков 0,52, $p < 0,0001$). В результате снижения риска геморрагических осложнений фондапаринукс имел преимущества перед препаратом сравнения по суммарной эффективности, учитывающей ишемические и геморрагические события (9 % в группе фондапаринукса и 11,8 % в группе сравнения, ОШ 0,75; $p = 0,001$) [13].

12. Блокаторы Пб/Ша ГП рецепторов тромбоцитов

Препараты этой группы могут использоваться при выполнении ЧКВ в ранние сроки заболевания. В других случаях при ИМпST они не показаны.

Активированные Пб/Ша рецепторы тромбоцитов связываются с фибриногеном, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба. Блокаторы этих рецепторов могут полностью предотвращать образование таких соединений. Эффективность прямых ингибиторов ГП Пб/Ша рецепторов изучена у пациентов с ОКС как подвергшихся ЧКВ, так и вне связи с таким вмешательством [14]. Исследования показали, что препараты этой группы (в частности, абциксимаб) высоко эффективны при кратковременном внутривенном введении у больных с ОКС, подвергаемых процедурам ЧКВ.

Применение некоторых средств этой группы (эптифибатид, тирофибан) в комбинации с НФГ в испытаниях, где использование ЧКВ не было обязательным, дало несколько лучшие результаты, чем применение одного НФГ. Однако и в них частота выполнения ЧКВ в острой стадии заболевания была достаточно высокой, и полученные данные во многом объясняются улучшением исходов ЧКВ при одновременном введении Пб/Ша блокаторов тромбоцитов [15].

Поверхность тромбоцитов содержит большое количество Пб/Ша ГП рецепторов. При активации тромбоцитов эти рецепторы претерпевают конформационные изменения, которые увеличивают их сродство к фибриногену и другим лигандам. Связывание молекул фибриногена с рецепторами на различных тромбоцитах приводит к формированию тромбоцитарных агрегатов. Этот механизм не зависит от стимула к агрегации тромбоцитов и представляет собой окончательный и обязательный путь к тромбоцитарной агрегации. Антагонисты Пб/Ша ГП рецепторов действуют посредством захвата данных рецепторов, предотвращая агрегацию тромбоцитов. Экспериментальные и клинические исследования позволили установить тот факт, что захват, по меньшей мере, 80 % от общего количества рецепторов и ингибирование агрегации тромбоцитов приводит к мощному антитромботическому воздействию [15, 16].

Изучение эффективности использования блокаторов Пб/Ша ГП рецепторов при ОКС проводилось в исследованиях TARGET, CAPTURE, GUSTO IV, PRISM, PRISM-PLUS и PURSUIT [17, 18].

По результатам мета-анализа применения блокаторов Пб/Ша ГП рецепторов на базе вышеперечисленных 6 крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, охвативших 31 402 пациента с НС/ИМбпСТ, для которых не была рутинно запланирована коронарная реваскуляризация, во всей популяции, риск смерти или развития ИМ к 30 дню был значительно снижен в когортах, получавших активное лечение (11,8 % против 10,8 %, ОШ 0,91 при ДИ от 0,84 до 0,98; $p = 0,015$) [19]. Лечебный эффект представлялся более выраженным у пациентов из группы более высокого риска с подъемами уровня тропонина или депрессиями сегмента ST на ЭКГ. Осложнения в виде выраженных кровотечений чаще наблюдались в группе, получающей антагонисты Пб/Ша ГП рецепторов, чем в группе плацебо (2,4 % против 1,4 %; $p < 0,0001$) [17, 18, 19, 20].

Таким образом, выявлена связь между процедурами реваскуляризации и явным лечебным эффектом блокады Пб/Ша ГП рецепторов, она была сильнее выражена у пациентов с наиболее значимым высоким риском тромботических осложнений [19, 20]. В исследованиях ACUTE-II, A to Z, SYNERGY, ACUITY и вышеупомянутых исследованиях имеющаяся доказательная база позволяет рекомендовать перед первичной инвазивной стратегией у тропонин-отрицательных пациентов из группы низкого риска к АСК и антикоагулянтной терапии добавить внутривенный блокатор Пб/Ша ГП рецепторов либо клопидогрел, а перед ангиографией у тропонин-положительных пациентов — оба этих препарата [15].

При консервативной терапии добавление эптифибатида или тирофибана к антикоагулянтной или пероральной антитромботической терапии может быть целесообразным у пациентов из группы высокого риска [21].

13. Прямые ингибиторы тромбина

Применение гирудина рекомендуется для лечения больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином. В настоящее время ни один из препаратов прямых ингибиторов тромбина не рекомендован к применению при ОКСбпСТ [22]. Гирудин, прототип прямых ингибиторов, подвергался широкому изучению, но с неоднозначными результатами.

Мета-анализ исследований GUSTO-III, TIMI 9B, OASIS 1 и OASIS 2 показал снижение относительного риска (ОР) смерти и ИМ, равными 0,90 ($p = 0,015$), при использовании гирудина по сравнению с НФГ к 35 дню после рандомизации; значение ОР были сходными у

пациентов, получавших ТЛТ (0,88), и у пациентов, не получавших ее (0,90) [23].

Бивалирудин проходил дальнейшее изучение в исследовании ACUITY [24], где проводилось сравнение гепарина с ингибированием Пб/Ша ГП рецепторов. Выявлены не менее эффективные 30-дневные показатели снижения любых проявлений ишемии (7,7 % против 7,3 %), выраженных кровотечений (5,3 % против 5,7 %) и совокупных клинических исходов (11,8 % против 11,7 %). Полученные результаты не позволяют пока сделать окончательные выводы о необходимости активного использования бивалирудина. Необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности данного препарата при ОКС [24].

14. Антикоагулянты непрямого действия

При неосложненном течении ИМпСТ использование антикоагулянтов непрямого действия ни в остром периоде, ни в последующем не оправдано.

В исследовании ATACS, OASIS и OASIS 2 прием варфарина снижал смертность и частоту развития ИМ при титровании уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,5, однако оказавшуюся статистически недостоверной ($p < 0,37$) [25].

Исследования CARS и ASPECT-2, WARIS-2, проводимые с участием пациентов, перенесших ИМ, были досрочно прекращены из-за отсутствия доказательств пользы от сочетания уменьшенной дозы АСК и варфарина перед изолированным приемом АСК [25].

В комбинированном исследовании гемотерапии и предотвращения летальных исходов не обнаружено преимуществ в использовании варфарина (при МНО от 1,5 до 2,5) в сочетании АСК в дозе 81 мг/сут против изолированной терапии АСК в дозе 162 мг/сут после первого ИМ в отношении общей смертности (первичная конечная точка), смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта или нефатального ИМ (средняя продолжительность последующего наблюдения 2,7 года) [26].

Исследования ASPECT-2 и WARIS-2 показали снижение частоты развития смертности и повторного ИМ при сочетании применения АСК и варфарина перед АСК у пациентов без использования интервенционных методик. Данная терапия возможна при высоком риске артериальных и венозных тромбозов (фибрилляции предсердий, наличии тромбов в полости левого желудочка с высокой вероятностью его фрагментации (рыхлый, негомогенный, флоттирующий тромб), обширном или переднем ИМ, механических искусственных клапанах сердца, а также венозных тромбозах и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) [117]. При использовании антикоагулянтов непрямого действия без одновременного приема антиагрегантов МНО

должно составлять 2,5–3,5; при их сочетании с АСК — 2,0–3,0 (предпочтительно 2,0–2,5).

Более сложен вопрос об использовании антикоагулянтов непрямого действия в остром периоде заболевания, если больной получал их ранее, например, в связи с ФП, протезированием клапанов сердца, венозными или артериальными тромбозами и ТЭ. Они на период лечения гепарином или фондапаринуксом могут быть отменены с последующим возвратом с учетом правил перехода от антикоагулянтов прямого действия к непрямым [25, 26].

15. Антитромбоцитарные агенты

• **аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК)**

Ряд наиболее убедительных доказательств, касающихся долгосрочного прогностического воздействия терапии на пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), относится к АСК [27, 28, 29]. Использование АСК при ССЗ определяется ее влиянием на соотношение активности синтеза тромбоксана А₂ и синтеза простаглицина PGI₂, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего вазодилатацию, и эффекты, связанные с преобладанием действия PGI₂.

Эффективность и безопасность АСК подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований практически у всех групп пациентов с ССЗ [27]. Проведенный мета-анализ использования аспирина (195 исследований, n = 143000) продемонстрировал 22 % снижение шансов смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта, начиная с ранних сроков заболевания вне зависимости от ТЛТ [28].

Поэтому все больные с подозрением на ИМпСТ, не имеющие противопоказаний и в предыдущие несколько суток не использовавшие АСК, должны как можно быстрее принять таблетку, содержащую 250 мг действующего вещества. В последующем результаты целого ряда исследований показали, что применение АСК в дозе 75 мг/сут у пациентов с ССЗ снижает риск развития ИМ и внезапной смерти на 34 %, а общую и сердечно-сосудистую смертность — на 32 %, риск рецидива нефатального ИМ — на 49 %, нефатального инсульта — на 46 %. Количество сохраненных жизней от 2,5 на 100 больных до 60 лет, 7–8 при возрасте более 60 лет [28, 29, 30].

Из всех клинических исследований по оценке АСК при нестабильной стенокардии или ИМбпСТ последовательно подтверждали поразительную пользу АСК по сравнению с плацебо независимо от различий в схемах исследования [27, 28, 30]. При использовании АСК у пациентов с ОКСбпСТ частота развития ИМ и смертность у больных снижались в 2 раза. Сравнительных исследований различных доз по АСК не проводилось, однако по данным ре-

комендаций оптимальной является доза 75–325 мг. При этом рекомендовано начальную дозу 160–325 мг разжевать, а в дальнейшем переходить на прием поддерживающей дозы АСК 75–325 мг [28]. Быстрое действие АСК и ее способность снижать смертность у пациентов с подозрением на ИМ, включенных в исследование ISIS-2, привело к рекомендации немедленно начинать терапию АСК, как только поставлен диагноз ОКС. Причем использование не кишечных форм аспирина предпочтительнее ввиду более быстрого всасывания препарата в полости рта [30].

• **первичная профилактика развития ССО**

Использование АСК с целью первичной профилактики ССО изучалось в 5 крупных контролируемых исследованиях: Physicians Health Study, British Doctor Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT), Primary Prevention Project (PPP).

По данным мета-анализа, в который были включены около 60 тыс. пациентов, прием АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32 %, а общее количество сосудистых событий — на 15 % (предупреждение от 6 до 20 ИМ на 1000 пролеченных АСК) [120]. В настоящее время АСК является единственным антиагрегантным препаратом, рекомендованным для лечения ишемического инсульта. По результатам мета-анализа, включавшим данные о 40 тыс. пациентов, прием АСК предотвратил 7 повторных ОНМК и 13 смертей на 1000 пациентов с инсультом в течение 6 мес [91].

16. Антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату

Производные тиенопиридина: тиклопидин и клопидогрел — антагонисты аденозиндифосфата, приводящие к угнетению агрегации тромбоцитов.

Два тиенопиридина — тиклопидин и клопидогрел — одобрены для проведения антитромботической терапии [30]. Воздействие тиклопидина и клопидогрела является необратимым, но для достижения максимального эффекта в отсутствие нагрузочной дозы требуется несколько дней.

Тиклопидин успешно используется для вторичной профилактики инсульта и ИМ, а также для предотвращения закрытия стента и окклюзии шунта. Полезность тиклопидина ограничивают его неблагоприятные эффекты: желудочно-кишечные осложнения (диарея, абдоминальная боль, тошнота и рвота), нейтропения и редко — тромбопеническая пурпура.

Исследование CLASSICS продемонстрировало лучшую переносимость клопидогрела при наличии или отсутствии нагрузочной дозы, чем тиклопидина. Таким образом, по современным данным, предпочтительным тиенопиридином является клопидогрел из-за обширной доказатель-

ной базы, более быстрого начала действия, особенно после нагрузочной дозы, и лучшего профиля безопасности, чем у тиклопидина [30].

17. Комбинированное применение АСК и клопидогрела

Механизмы антитромбоцитарного действия тиенопиридинов и аспирина различны, поэтому возможно комбинирование этих средств. Прием АСК и клопидогрела показан всем больным независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением случаев, когда необходима срочная операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ)) [27, 28, 29]. В исследованиях CLARITI-TIMI28 и COMMIT изучался совместный прием аспирина и клопидогрела, что на 36 % уменьшало число окклюзированных инфаркт-связанных КА, снижало смертность и частоту рецидивов ИМ.

В исследовании CAPRI ОР развития инсульта, смерти или ИМ был снижен на 8,7 % в пользу клопидогрела с 5,8 до 5,3% ($p = 0,04$) в течение 3 лет наблюдения. Польза была наивысшей для пациентов с заболеваниями периферических артерий. В этой группе наблюдалось снижение ОР на 24 % ($p = 0,03$). Эффективность клопидогрела оказалась равной таковой АСК [30].

Применение клопидогрела в качестве монотерапии показано при невозможности использовать АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата.

В исследовании CURE ($n = 12\,562$) у пациентов с НС/ИМбпСТ продемонстрировано значительное снижение частоты внутригоспитальной выраженной ишемии и реваскуляризации, а также необходимости фибринолитической терапии или внутривенного введения блокаторов П₂/П₃ ГП рецепторов тромбоцитов, со снижением сердечно-сосудистой смертности до 9,3 % в группе клопидогрела при наблюдении от 3 мес до 1 года (ОР 0,8, $p < 0,001$) [29]. Таким образом, исследование CURE предоставило убедительные доказательства того, что добавление клопидогрела и АСК при госпитализации в случае ведения пациентов с НС/ИМбпСТ, у которых планировался неинтервенционный подход, эффективно [27, 30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial (The VINO study) / R. Spacer [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 230–238.
2. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trial / S. R. Mehta [et al.] // *J.A.M.A.* — 2005. — Vol. 293. — P. 2908–2917.
3. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 561–568.
4. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the

ACUTE 2 study The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin / M. Cohen [et al.] // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 144. — P. 470–477.

5. The F.R.A.X.I.S. Study Group Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S.(FRAXiparine in Ischemic Syndrome) // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1553–1562.

6. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes / *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 775–782.

7. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: result of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIb trial / E. M. Antman [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1593–1601.

8. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYN-ERGY randomized trial / J. J. Ferguson [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 45–54.

9. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview / J. L. Petersen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 89–96.

10. For the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.

11. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes a randomized controlled trial / F. J. Neumann [et al.] // *J.A.M.A.* — 2003. — Vol. 290. — P. 1593–1599.

12. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in NON-Q-Wave Coronary Events Study Group A comparison of Low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / M. Cohen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 447–452.

13. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1464–1476.

14. PRISM Study Investigators Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban Platelet receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management / C. Heeschen [et al.] // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1757–1762.

15. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial / A. Kastrati [et al.] // *J.A.M.A.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1531–1538.

16. The platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for the acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 316–321.

17. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience / M. W. McClure [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2892–2900.

18. The CAPTURE Investigators Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1429–1435.

19. Simons, M. L. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial / M. L. Simons // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1915–1924.

20. The EPISTENT Investigators Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 87–92.

21. Routine upstream initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. The ACUTY Timing Trial / G. Stone [et al.] // *J.A.M.A.* — 2007. — Vol. 297. — P. 591–602.

22. Antman, E. M. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial / E. M. Antman // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 1624–1630.

23. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators Effects of recombinant hirudin (Lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 429–438.

24. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G. W. Stone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2203–2216.

25. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis / S. S. Anand [et al.] // *J.A.M.A.* — 1999. — Vol. 282. — P. 2058–2067.

26. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with as-

pirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study / L. D. Fiore [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 557–563.

27. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Hayden [at al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 136. — P. 161–172.

28. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494–502.

29. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction / J. H. Braxton [et al.] // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92. — P. 66–68.

30. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding / F. K. Chan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 532. — P. 238–244.

Поступила 12.11.2009

УДК 616.216.1-002

ЯТРОГЕННЫЕ СИСУИТЫ (обзор литературы)

К. Л. Мигманова

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

Данная работа представляет собой обзор литературы, посвященной проблемам ятрогенных синуситов. Рассмотрены классификация, физиология, диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение.

Ключевые слова: околоносовые пазухи, ятрогенная патология, нозокомиальные синуситы, компьютерная томография.

YATROGENESIS SINUSITIS (literature review)

K. L. Migmanova

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

This article provide the reviw of the modern literature, denoted to the problemes of yatrogenesis sinusitis, sinusitis is considered in aspects of the classifications, physiology, diagnostics, medical treatment and surgery.

Key words: paranasal sinuses, yatrogenesis pathology, nosocomial sinusitis, computed tomography.

Острые и хронические синуситы занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваний и являются сложной клинической проблемой [2]. Заболеваемость синуситами составляет 25–30 % от общей стационарной ЛОР-патологии [4].

Данное заболевание полиэтиологично и в каждом конкретном случае имеет свой патогенез. Нередко воспалительные заболевания пазух тесно взаимосвязаны с патологическими процессами в нижних дыхательных путях, сосудистыми и неврологическими проблемами, угнетенным иммунитетом, а также травмами и различными медицинскими манипуляциями.

В практической деятельности врачам часто приходится встречаться с ятрогенными синуситами, вызванными медицинскими манипуляциями.

Впервые термин «ятрогенные синуситы» был введен в 1982 году Carlan E. S. [11]. Данное заболевание достаточно широко освещено в медицинской литературе последних лет. Всестороннее изучение ятрогенных синуситов является одной из актуальных проблем современной медицины.

По данным медицинской литературы, ятрогенные синуситы можно классифицировать следующим образом:

1) одонтогенные, или дентарные синуситы, связанные с постановкой импланта или попаданием инородного тела в верхнечелюстную пазуху при манипуляциях стоматолога;

2) нозокомиальные синуситы (внутрибольничные);

3) микотические воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух;

4) лучевые синуситы;

5) эозинофильные синуситы (аллергическая реакция на лекарства).

Одонтогенные верхнечелюстные синуситы. Согласно данным большинства авторов, отмечен рост частоты хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов [2, 21]. Это связано, в первую очередь, с состоянием периодонта, а также с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам [16]. Так, причиной одонтогенного синусита может стать зуб на

всех стадиях периодонтита, а также зуб с кистогранулемой [15, 20, 27].

В последние годы идет активный поиск новых методик постановки зубных имплантов, однако заслуживает внимания высокая частота осложнений, а именно гнойных синуситов. С целью ранней диагностики синусита авторы предлагают в послеоперационном периоде (после постановки импланта) выполнять КТ околоносовых пазух носа и при необходимости проводить курсы антибактериальной терапии [9, 20].

Описаны случаи проникновения дентарных остатков в верхнечелюстную пазуху спустя месяц после удаления зуба через невидимое ороантральное сообщение [15].

В литературе также представлены одонтогенные синуситы с перфорацией дна пазухи, возникшей в момент экстракции зуба [8]. Лечение такой патологии является сложной задачей. Возможно ушивание дефектов, закрытие коллагеновой мембраной или аллотрансплантатом — пластинкой подвздошной кости. В редких случаях может наступить самоизлечение ороантрального сообщения [21].

В 2008 году описаны 10 случаев верхнечелюстных синуситов у пациентов с расщелиной твердого неба и верхней губы. Данный патологический процесс был вызван гипоплазией верхнечелюстной пазухи, а также нарушением ее вентиляции. Авторы указывают, что синусит у таких больных явился следствием хирургических вмешательств, направленных на вытяжение верхней челюсти [21].

Нозокомиальный синусит (внутрибольничный). Развивается, как правило, у больных с тяжелой нейрохирургической патологией, находящихся длительное время в отделениях реанимации на ИВЛ [11, 12]. Особенностью этого синусита является не только тяжелое течение с опасными осложнениями, но и полимикробная флора, трудно поддающаяся антибактериальной терапии — синегнойная палочка, кишечная палочка, грибы рода *Candida*, а также трихомонады [10, 24, 26].

Предрасполагающими факторами для развития нозокомиального синусита могут быть длительное присутствие назотрахеальных и назогастральных зондов, тампонов в полости носа, высокие дозы антибиотиков и кортикостероидов. По данным Deutschmann C. S. (1985, 1986) и Hansen M. (1988), назотрахеальная интубация гораздо чаще провоцирует внутрибольничные синуситы, чем оротрахеальная [13, 14, 18].

Как правило, внутрибольничные синуситы возникают на 3–5 день искусственной вентиляции легких. Клиническая картина представляет собой тяжелое течение острого синусита, возможен сепсис [17]. Из диагностических мероприятий таким больным необходимо выпол-

нять в экстренном порядке КТ придаточных пазух, бактериологический анализ отделяемого из носа. Компьютерная томография выявляет экссудативные процессы в пазухах [12].

Нозокомиальные синуситы могут привести к таким осложнениям, как синус-тромбозы, абсцессы головного мозга, а также септический шок [13, 14, 19]. Лечение госпитального синусита предусматривает замену назотрахеальной интубации на трахеостому и дренирование пораженных пазух. Антибактериальная терапия назначается в зависимости от предполагаемого возбудителя. Средствами выбора при лечении внутрибольничных синуситов являются карбапенемы и цефалоспорины 4 поколения в сочетании с метранидазолом [1]. Карбапенемы-тиенам и меропенем обладают широким спектром действия.

Микотические заболевания носа и околоносовых пазух. Достаточно широко освещены в современной литературе. Увеличение частоты микозов пазух связано с подавлением иммунитета, декомпенсированным сахарным диабетом, бессистемным использованием антибактериальных средств.

По данным Московского НИИ уха, горла и носа установлено, что микозы полости носа и околоносовых пазух составляют 14 % от общего числа диагностированных микозов ЛОР-органов [3]. Наиболее часто верхнечелюстные пазухи и клетки решетчатого лабиринта поражаются аспергиллезом, актиномикозом, кандидозом.

Современная классификация грибковых синуситов включает в себя инвазивные и неинвазивные формы [2, 3]. К инвазивным формам синусита относится молниеносная, характеризующаяся ринологическими и офтальмологическими осложнениями [6], а также хроническая вялотекущая. К неинвазивным причисляют аллергический грибковый синусит и мицетому. Наиболее частой локализацией мицетомы является верхнечелюстная пазуха. Известно, что возникновению мицетомы способствуют как риногенный, так и одонтогенный пути попадания гриба в пазуху на фоне нарушенного иммунитета. В настоящее время грибы рода *Aspergillus* являются основными возбудителями мицетомы [3].

В зарубежной литературе описано много случаев аспергиллезных и актиномикозных синуситов, которые встречаются у пациентов с иммунодефицитом [6, 7]. Чаще всего грибковый синусит диагностируется у молодых людей, склонных к аллергическим заболеваниям. Клиника характеризуется упорным рецидивирующим течением синусита, не отвечающим на антибактериальную терапию, болями по ходу лицевого нерва, приступами вазомоторного ринита, а также наличием в анамнезе пломбировки каналов зубов верхней челюсти. Так, французский отоларинголог Bader G., (1989) описывает

аспергиллезную мицетому, возникшую в результате попадания пломбирочного материала в верхнечелюстную пазуху [5]. В литературе представлен также случай пневмоцефалии у мальчика 14 лет, спровоцированной изолированным кандидозным сфеноидитом [23].

Для диагностики грибковых синуситов используется КТ. На компьютерной томограмме выявляются кальцинаты, плотностью 40–60 Ни [2]. Лабораторными признаками микотического синусита являются: повышение уровня иммуноглобулина Е в крови, наличие специфических антител к антигенам грибов, а также присутствие в содержимом пазух эозинофилов, кристаллов Шарко-Лейдена, гифов грибов. При инвазивных формах микозов выполняется иммунограмма крови с целью диагностики и назначения адекватной терапии [28].

Полностью терапия грибкового синусита не разработана. Однако существует определенная схема — эрадикация гриба (эндоскопическое удаление из пазухи патологического содержимого) с дальнейшим применением местных противогрибковых препаратов, десенсибилизирующих средств.

Наилучшим методом лечения микотических синуситов считается метод, включающий хирургические и консервативные манипуляции. Американские ученые предлагают удаление грибкового тела из пазухи эндоскопическим путем с последующей системной иммунокорректирующей и фунгицидной терапией. Эффективны промывания пазух растворами противогрибковых препаратов — амфотерицин В, интраконазол [6, 7].

Лучевые синуситы. Относятся к ятрогенным синуситам. Это заболевание известно с 30-х годов прошлого столетия, когда лучевая терапия нашла широкое применение для лечения злокачественных опухолей верхней челюсти. Клиническая картина острого постлучевого синусита характеризуется болями, связанными с реакцией обожженных тканей, длительными и мучительными невритами. Иногда во время распада опухолевых масс наблюдаются кровотечения. На компьютерных томограммах выявляются полости, заполненные опухолевыми массами и экссудатом. С симптоматической целью таким больным рекомендуется назначение анальгезирующих препаратов, десенсибилизирующих средств (кортикостероиды, антигистаминные средства) и антибиотиков [22].

Эозинофильные синуситы. Представляют собой заболевания, вызванные аллергией на лекарственные препараты, которые применялись длительное время. Описаны случаи эозинофильных синуситов, спровоцированные грибковой инфекцией и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Эти синуситы нередко сочетаются с эозинофильными экссудативными отитами. Японские ученые представляют историю болезни женщины 60 лет, дли-

тельное время страдавшей оталгией и применявшей аспирин. Отоларингологи диагностировали верхнечелюстной синусит в сочетании со средним экссудативным отитом. При цитологическом исследовании экссудата пазух, а также барабанной полости было обнаружено повышенное количество эозинофилов. Лечение, проводимое кортикостероидами и антигистаминными препаратами (перорально, интратимпанально и интраназально), оказалось эффективным. Изучая отдаленные результаты лечения, авторы пришли к выводу, что эозинофильный отит и синусит у этой пациентки, являлись начальной стадией аутоиммунного васкулита [2, 25, 28].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что ятрогенные синуситы являются полиэтиологичным заболеванием, отличающимся коварным течением, трудностью диагностики и длительным лечением.

Представленная информация не может быть исчерпывающей, «истиной в последней инстанции», не все могут согласиться с предложенными терапевтическими подходами. Однако она поможет практическим врачам, занимающимся лечением этой категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Зайцев, А. А.* Тенденции антимикробной терапии / А. А. Зайцев, О. И. Карпов // *Российский семейный врач.* — 1998. — № 5. — С. 20–22.
2. Консервативные и хирургические методы в ринологии / под ред. з.д.н. РФ, проф. М. С. Плужникова. — СПб.: Диалог, 2005. — 440 с.
3. *Лопатин, А. С.* Грибковые заболевания полости носа и околоносовых пазух: современное состояние проблемы: матер. конф., посвященной 5-летию Российского общества ринологов / А. С. Лопатин. — М., 1997. — С. 39–47.
4. *Пальчун, В. Т.* Оториноларингология / В. Т. Пальчун, А. И. Крюков. — Курск: КГМУ, М.: Литера, 1997. — 517 с.
5. *Bader, G.* Aspergillus sinusitis of dental origin / G. Bader // *Rev. Odontostomatol (Paris).* — 1989. — № 18(4). — P. 345–353.
6. A case of isolated aspergillosis of the maxillary sinus / M. K. Bozkurt [et al.] // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* — 2008. — № 18(1). — P. 53–55.
7. *Burnham, R.* Aspergillosis of the maxillary sinus secondary to a foreign body (amalgam) in the maxillary antrum / R. Burnham, C. Bridle // *Br J. Oral Maxillofac Surg.* — 2009. — № 47(4). — P. 313–315.
8. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation / S. T. Becker [et al.] // *Clin Oral Implants Res.* — 2008. — № 19(12). — P. 1285–1289.
9. Chronic sinusitis associated with the use of unrecognized bone substitute: a case report / A. Beklen [et al.] // *Quintessence Int.* — 2008. — № 39(5). — P. 401–405.
10. Post-traumatic sinusitis / R. M. Bell // *J. Trauma.* — 1988. — № 28 (7). — P. 923–930.
11. *Caplan, E. S.* Nosocomial sinusitis / E. S. Caplan, N. J. Hoyt // *JAMA.* — 1982. — № 247(5). — P. 639–641.
12. *Caplan, E. S.* Identification and treatment of infections in multiply traumatized patients / E. S. Caplan, N. J. Hoyt // *Am J. Med.* — 1985. — № 15; 79(1A). — P. 68–76.
13. Paranasal sinusitis: a common complication of nasotracheal intubation in neurosurgical patients / C. S. Deutschman [et al.] // *Neurosurgery.* — 1985. — № 17(2). — P. 296–299.
14. *Deutschman, C.S., Wilton, P., Sinow, J., Dibbell, D.Jr., Konstantinides, F.N., Cerra, F.B.* Paranasal sinusitis associated with nasotracheal intubation: a frequently unrecognized and treatable source of sepsis / C. S. Deutschman [et al.] // *Crit Care Med.* — 1986. — № 14(2). — P. 111–114.
15. *Dimitrakopoulos, I.* Foreign body in the maxillary sinus: report of an unusual case / I. Dimitrakopoulos, M. Papadaki // *Quintessence Int.* — 2008. — № 39(8). — P. 698–701.

16. Maxillary sinusitis today: a consequence of dental and nasal disease. A case presenting with a difficult differential diagnosis / G. Felisati [et al.] // *Minerva Stomatol.* — 2008. — № 57(7–8). — P. 377–388, 380–382.
17. Acute paranasal sinusitis related to nasotracheal intubation of head-injured patients / G. A. Grindlinger // *Crit Care Med.* — 1987. — № 15(3). — P. 214–217.
18. Incidence of sinusitis in patients with nasotracheal intubation / M. Hansen // *Br J. Anaesth.* — 1988. — № 61(2). — P. 231–232.
19. Humphrey, M. A. Clinical characteristics of nosocomial sinusitis / M. A. Humphrey, G. T. Simpson, G. A. Grindlinger // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* — 1987. — № 96(6). — P. 687–690.
20. Maxillary sinusitis resulting from ostium plugging by dislodged bone graft: case report / W. L. Hunter [et al.] // *J. Oral Maxillofac Surg.* — 2009. — № 67(7). — P. 1495–1498.
21. Maxillary distraction complications in cleft patients / Y. Jebblaoui [et al.] // *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* — 2008. — № 109(4). — P. 218–224.
22. Nasal irrigation reduces postirradiation rhinosinusitis in patients with nasopharyngeal carcinoma / K. L. Liang [et al.] // *Am J. Rhinol.* — 2008. — № 22(3). — P. 258–262.
23. Pneumocephalus: a rare presentation of *Candida sphenoid* sinusitis / J. J. Lin [et al.] // *Pediatr Neurol.* — 2009. — № 40(5). — P. 398–400.
24. Oud, L. Trichomonal sinusitis in an adolescent patient with multiple trauma / L. Oud, // *South Med J.* — 2009. — № 102(3). — P. 330–332.
25. Case of Churg-Strauss syndrome with refractory otitis media / N. Saka [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* — 2009. — № 36(1). — P. 79–81.
26. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation / F. Salord [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1990. — № 16(6). — P. 390–393.
27. Sato, K. Odontogenic maxillary sinusitis caused by a fractured tooth / K. Sato [et al.] // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* — 2008. — № 111(12). — P. 739–745.
28. Actinomycosis of the paranasal sinus / H. J. Woo [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2008. — № 139(3). — P. 460–462.

Поступила 20.01.2010

УДК 616-056.5:612.123

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (обзор литературы)

В. Я. Латышева, В. А. Дробышевская

Гомельский государственный медицинский университет

Несмотря на значительные успехи в изучении ожирения в последние годы, проблема лечения этого заболевания далека от решения вследствие сопутствующей патологии при осложненном ожирении, а также высокой степени рецидива после проведенной терапии. В этой связи ведется активный поиск новых высокоэффективных и безопасных способов лечения, которые учитывают патогенетические механизмы развития данного заболевания.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, метаболический синдром, диетотерапия, рефлексотерапия, кинезотерапия, физиотерапия, хирургическое лечение.

MODERN METHODS OF TREATMENT PATIENTS WITH NUTRITIVE OBESITY (literature review)

V. J. Latysheva, V. A. Drobyshevskaya

Gomel State Medical University

In spite of great success in learning obesity for the last years, the solvation of this problem is far of its decision because of attendant. Pathology in complicated obesity and high level relapse after carried out therapy. That's why the search of new high-qualified ways of treatment that take into account patogenetic mechanisms of development this disease.

Key words: obesity, excessive body weight, etiology, metabolic syndrome, reflexotherapy, dietotherapy, physiotherapy, kinesitherapy, surgical treatment.

Введение

Одним из важных направлений современной медицины является изучение патогенеза нарушенного липидного обмена и разработка методов снижения и стабилизации массы тела, устранение сопутствующих факторов риска, адекватный контроль ассоциированных нарушений, положительные изменения качества и продолжительности жизни пациентов.

Общепринятой стратегией лечения алиментарного ожирения является применение комплексной программы немедикаментозной терапии, часто в сочетании с методами медикаментозного и хирургического лечения [1, 2, 3].

Материалы и методы

В работе представлен анализ современных литературных данных о новых методах и программах лечения ожирения. Материалом исследования послужили русскоязычные и иностранные статьи, посвященные проблеме коррекции нарушенного липидного обмена.

Результаты и обсуждение

Клинически значимым и приносящим данным пациентам реальную пользу для здоровья является снижение массы тела на 5–10 % от исходной величины в течение 4–6 мес, что сопровождается значительным улучшением в течение сопутствующих заболеваний [4, 24]. Ре-

гулярность питания (наличие 3 основных приемов и 2 промежуточных) является важной составляющей программы по редукции массы тела. Калорийность в течение суток предлагается распределять по следующей схеме: завтрак — 25 %, 2 завтрак — 10 %, обед — 35 %, полдник — 10 %, ужин — 20 % [5, 7, 12].

Для уменьшения массы тела рекомендуется создание отрицательного энергетического баланса, при котором жир, как форма отложенной энергии, начинает расходоваться для покрытия создавшегося дефицита. В связи с этим для лечения ожирения применяются различные типы диет с определенным соотношением белков, жиров и углеводов [9, 14].

По соотношению нутриентов выделяют:

- сбалансированные, при которых моделирование энергетического дефицита достигается за счет примерно равного снижения содержания всех нутриентов, так что баланс между ними остается похожим на соотношение калорий в обычном питании;

- односторонние, включающие преимущественное снижение одного или двух нутриентов (жиров или углеводов либо жиров и углеводов), в то время как содержание белка остается примерно равным суточной норме.

По степени выраженности энергетического дефицита предлагаются различные диеты:

- с умеренным дефицитом калорий, при которой сохраняется стандартная гипокалорийность (суточный рацион колеблется в пределах 1200–1800 ккал/сут, а потеря веса составляет 1,0–2,0 кг в неделю). Основопологающим моментом является ограничение употребления жиров (до 65–75 г) и легкоусваиваемых углеводов (100–200 г в сутки). Суточная потребность в белках соответствует физиологической норме и составляет 70–90 г в сутки, свободной жидкости — до 1–1,5 л в день. Для усиления эффекта используют разгрузочные дни с частотой 1 раз в неделю;

- с выраженным низким содержанием энергии (350–700 ккал/сут), при которой питание осуществляется с помощью специальных смесей, основными нутриентами которых являются белки или белки и углеводы в определенной пропорции, содержание жира не превышает 3–4 г в день. Кроме питательных смесей пациенты получают поливитаминные препараты, минеральные добавки, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты и пищевые волокна. Средняя скорость снижения массы тела, по оценкам разных авторов, составляет 1,5–2,5 кг в неделю и более;

- нулевые диеты, которые лишены энергетической ценности (сохраняются только пищевые волокна, минералы, витамины).

По мнению ряда авторов, основой лечения ожирения является рациональное, сбалансирован-

ное питание: гипокалорийное в период снижения и эукалорийное — на этапе поддержания массы тела, обеспечивающее достаточное поступление энергии, витаминов и микроэлементов [5, 6, 7].

В процессе соблюдения гипокалорийной диеты возникает существенная проблема в виде психо-эмоционального напряжения, подавленности, депрессии с досрочным прекращением лечения. В качестве способа противодействия данному состоянию при построении программы питания авторы рекомендуют избегать чрезмерных запретов и ограничений, даже если на этом настаивает сам пациент. Специально разработанные психотерапевтические структурированные программы для пациентов с ожирением направлены на формирование осознанной мотивации на длительное лечение и самоконтроль, выработку конструктивного отношения к своей проблеме, усиление ценности задачи снижения массы тела с изменением образа жизни. Во врачебной практике наиболее часто используется рациональная поведенческая психотерапия в комбинации с методом лечебного коллектива, а также с элементами гештальт-терапии: сеансы проводятся ежедневно или через день с первого до последнего дня пищевой депривации и на протяжении всего восстановительного периода [13].

Лечение ожирения, как и любого хронического заболевания, должно быть непрерывным. Исходная масса тела у 90 % пациентов восстанавливается в течение первого года после окончания разгрузочно-диетической терапии (РДТ), если пациент возвращается к прежнему образу жизни [26]. Для преодоления остановок снижения массы тела рекомендуется соблюдение и чередование двух режимов питания — разгрузочного, приводящего к снижению массы тела, и неразгрузочного, препятствующего его повторному накоплению и восстановлению расхода энергии [10, 14, 25]. Голодание, как метод лечения ожирения, в настоящее время не применяется в связи с высоким риском осложнений. Длительное наблюдение за такими больными показало, что при возобновлении питания происходит интенсивное нарастание веса [20].

Уменьшение энергетического расхода в процессе диетотерапии, по мнению ряда авторов, замедляет темпы снижения массы тела, поэтому в качестве способа стимуляции энергозатрат рассматриваются динамические аэробные физические нагрузки средней интенсивности в течение 20 мин в комплексе с РДТ [16].

Массаж при ожирении применяют с целью улучшения крово- и лимфообращения в тканях, уменьшения жировых отложений в отдельных областях тела. Механическая деформация кожи, возникающая при массаже, изменяет жидко-кристаллическую структуру цитозоля клеток, стимулирует клеточное дыхание и

формирует микропотоки основных продуктов метаболизма в клетках [19]. Выделяющиеся при этом регуляторы локального кровотока (брадикинин, гистамин, простагландины) увеличивают скорость микроциркуляции и оксигенации тканей в области воздействия. Дозированное напряжение мышц передней брюшной стенки усиливает их сократительную функцию, повышает работоспособность, нормализует пластический тонус, приводит к усилению и повышению секреторной функции желудочно-кишечного тракта [16].

В настоящее время накоплен обширный материал, свидетельствующий об успешном применении рефлексотерапии в клинике различных заболеваний. Однако, несмотря на высокую актуальность проблемы избыточной массы тела и ожирения, вопрос об использовании данного метода коррекции возникающих нейрогуморальных и метаболических нарушений разработан недостаточно [8, 17].

Физиотерапевтическое воздействие представлено энзимостимулирующими (метаболическими) методами, куда входит оксигенотерапия — лечебное применение газовых смесей с повышенным парциальным давлением кислорода, что усиливает окислительное фосфорилирование и микросомальное окисление токсичных продуктов метаболизма. Гормонокорректирующие методы включают радоновые ванны, которые стимулируют функцию коркового вещества надпочечников и симпатико-адреналовую систему за счет распада инертного газа радона на альфа и гамма-излучение, и сухие углекислые ванны, действие которых основано на липоидотропности диоксида углерода с возбуждением центральных и каротидных хеморецепторов с выраженной висцеральной реакцией в виде компенсаторного увеличения диффузии кислорода в легких и тканях с последующим повышением сократимости скелетных мышц. Вызванное диоксидом углерода торможение секреции надпочечниками альдостерона приводит к снижению повышенной канальцевой реабсорбции почками ионов натрия, что снижает АД [18].

К методам, усиливающим контрактильный термогенез, относят электромиостимуляцию — лечебное применение импульсных токов для сокращения скелетных и гладких мышц, и как следствие, усиление дренажа периферических лимфатических сосудов, увеличение венолярного оттока и уменьшение отеков. Чаще всего применяют электростимуляцию прямых мышц живота и внутренней поверхности бедер синусоидальными модулированными токами после предварительного теплового воздействия и с последующей изометрической гимнастикой, что позволяет избирательно укрепить тонус мышц. С этой целью используют маммостимуляцию грудных мышц импульсными токами в

сочетании с электрофорезом экстрактов водорослей и изометрической гимнастикой [18].

Применение амплипульстерапии позволяет воздействовать на глуболежащие ткани синусоидальными модулированными токами, что способствует уменьшению их отечности и, как следствие, снижению массы тела. Ультразвуковая терапия также регулирует тонус мышц, вызывает рефлекторное расширение сосудов, улучшает капиллярный кровоток, повышает локальную температуру на 1 градус с нормализацией клеточных обменных процессов, способствует уменьшению и ликвидации целлюлита [21]. Процессу расщепления жира в подкожной жировой клетчатке способствует электролиполиз, осуществляемый при помощи электрического тока с последующей редукцией массы тела. Общеизвестно положительное влияние гидротерапии при лечении ожирения и связанных с ним осложнений. В частности, контрастные ванны и шотландский душ (разница температур от 15 до 40°) вследствие активации термогенеза, гипоталамо-гипофизарной системы, вегетативной нервной системы, подкорковых структур усиливают углеводный, липидный и водно-минеральный обмен, активируют корковые процессы, трофические процессы во внутренних органах. Достаточно высокой степенью терапевтической эффективности и сходным механизмом действия обладает душ Шарко и подводный душ-массаж, циркулярный душ с воздействием на тело струями воды под повышенным давлением. Применяемое влажное укутывание с воздействием на тело человека гидрофильной ткани, смоченной водой комнатной температуры, приводит к изменению условий теплоотдачи с возрастанием удельного веса теплопроводности и фазности терморегуляции.

Предложен метод лечения ожирения инфракрасной сауной посредством интенсивной термической энергии с активным прогреванием тканей, органов, мышц и суставов. Прогрев усиливает метаболизм, повышает снабжение тканей кислородом, ведет к расщеплению жиров, устраняет застой лимфы, что особенно важно при лечении целлюлита. Ускорение циркуляции лимфы ведет к повышению иммунитета, подавлению деятельности болезнетворных бактерий в организме. За получасовой сеанс сжигается 900–2400 ккал. С целью повышения функциональных резервов адаптации организма и уровня его реактивности используют сходные по механизму действия паровую баню (сочетанное воздействие насыщенного горячего воздуха высокой влажности и холодной пресной воды) и суховоздушную баню (воздействие сухим горячим воздухом, тепловым излучением от раскаленных камней и холодной пресной воды) [18, 21].

В лечении ожирения имеет место колониомодулирующие методы, представленные гидроколо-

нотерапией — периодическое орошение стенок толстого кишечника жидкостью. С ее помощью выводят из организма токсины, бактерии, продукты распада тканей, свободные радикалы, недоокисленные метаболиты, распавшиеся иммунные комплексы, что особенно эффективно при осложненных формах течения заболевания. Применяемые в лечении ожирения клизмы существенно ослабляют токсическое действие продуктов распада на слизистую оболочку, препятствуют их обратному всасыванию в общий кровоток, восстанавливают моторную и секреторную функцию толстой кишки. Прием внутрь гидрокарбонатно-хлоридной и натриево-кальциевой питьевой воды восстанавливает динамику секреторной, моторной и эвакуаторной активности кишечного тракта.

Из липокорригирующих методов применяют вибровакuumную и виброакустическую терапию, которая объединяет лечебное сочетанное воздействие локальной вакуум-декомпрессии и вибрации с целью механической стимуляции нервно-мышечных волокон, что способствует мобилизации жира из депо, ускорению его утилизации в организме с эффектом лимфодренажа. С этой же целью проводится эндермотерапия — сочетанное воздействие локальной вакуум-декомпрессии и роликового массажа. Сегментарная баротерапия подразумевает лечебное воздействие на конечности или обширные сегментарные зоны пониженным атмосферным давлением с последующим изменением системной гемодинамики и снижением общего периферического сопротивления. Применяемая вакуум-градиентная терапия с дозированной локальной баротерапией приводит к активации секреторной деятельности сальных и потовых желез и ускорению липолиза.

Одним из применяемых современных методов воздействия является мезотерапия — введение специальными автоматическими инъекторами лекарственных препаратов на глубину 3–4 мм, действие которых направлено на усиление основного обмена в тканях, нормализацию уровня липидов, разрушающих фиброзную ткань. Процессу расщепления жира в подкожной клетчатке способствует также электролиполиз, осуществляемый при помощи электрического тока с последующей редукцией массы тела [18].

Целью фитотерапии является подавление аппетита, стимуляция обменных процессов, создание чувства объемного насыщения пищеварительного тракта [23].

Назначение медикаментозного лечения показано при индексе массы тела более 27 кг/м^2 с факторами риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия), длительным анамнезом ожирения с большим количеством рецидивов, снижением массы тела менее чем 5 % и при недостаточной эффективности

изменения образа жизни за 12 недель немедикаментозной терапии при ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ [15, 22].

Применяемые лекарственные препараты включают средства центрального механизма (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы) и периферического действия, направленные на ключевой фактор ожирения — жиры пищи с мощным, специфическим, длительным ингибированием желудочной и панкреатических липаз с последующим нарушением гидролиза, всасывания и расщеплением пищевых жиров. Назначение мочегонных (фуросемид, гипотиазид) и слабительных средств (препараты сенны) решается индивидуально с учетом их влияния на показатели углеводного и липидного спектра. Изучается возможность применения энтеростатина, антагонистов холецистокинина, нейропептида Y, аналогов лептина, усиливающих термогенез и основной обмен через активацию β -адренорецепторов, улучшающих чувствительность рецепторов к инсулину [22]. В настоящее время изыскивают возможность применения липопротеиновой липазы — ключевого фермента, обеспечивающего липолиз [23].

Определенную нишу в программах терапии стали занимать и хирургические вмешательства [11, 19, 20]. Одним из таких методов является введение внутрижелудочного баллона под контролем эндоскопа. Занимая часть объема желудка, баллон способствует уменьшению количества потребляемой пищи. Срок нахождения его в желудке около 6 мес, после чего баллон должен быть удален с помощью эндоскопа.

Вертикальная гастропластика проводится на желудке, который с помощью сшивающих аппаратов разделяется на 2 части: верхнюю — малую часть объемом 10–17 мл, сообщающуюся с остальной частью желудка через узкое отверстие, которое укрепляется синтетической полоской с целью предупреждения растяжения. При наполнении во время еды малой части желудка очень рано появляется чувство насыщения и количество принимаемой пищи резко ограничивается. Сохранение участия в пищеварении всех отделов желудочно-кишечного тракта дает основание считать такую операцию более физиологичной, однако в данном случае сохраняется возможность употребления высококалорийной пищи, что препятствует редукции массы тела.

Предлагаются и другие оперативные вмешательства, которые позволяют контролировать количество принятой пищи. Бандажирование желудка заключается в том, что малая часть желудка формируется с помощью специально разработанной манжеты (бандажа) из силикона, которая перетягивает желудок и делит его на две части. Операция выполняется лапароскопическим путем с сохранением естественного пассажа пищи, что дает основание считать ее физиологичной.

При гастрощунтировании малая верхняя часть желудка полностью изолируется от остальной части, а затем соединяется с тонкой кишкой. Помимо количественного ограничения в еде такая операция дает возможность резко уменьшить употребление высококалорийной пищи и сладостей.

Билиопанкреатическое шунтирование включает в себя удаление части желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на уменьшение всасывания в ней жирной пищи вследствие селективной мальабсорбции. Эта операция обеспечивает значительную и устойчивую потерю массы тела независимо от объема и качества принимаемой пищи. В обоих случаях прием минеральных и витаминных добавок обязателен в течение всей жизни, поскольку в результате операции значительная часть желудка, двенадцатиперстная кишка, часть тонкой кишки выключаются из пищеварения.

Еюноилеощунтирование состоит в наложении анастомоза между начальным отделом тощей и терминальным отделом подвздошной кишки с последующим выключением из пищеварения большей части тонкой кишки. Операция позволяет добиться значительного и устойчивого снижения массы тела. Однако изучение отдаленных результатов данного оперативного вмешательства выявило ряд тяжелых осложнений: печеночную недостаточность, некротимую диарею, байпас-энтерит и полиартралгии вследствие избыточного развития анаэробной микрофлоры в отключенном сегменте тонкой кишки, что ограничивает применение данного метода в практической медицине.

Операции вертикальной гастропластики и бандажирования желудка дают возможность потерять в среднем 60 %, шунтирования желудка — около 70 %, билиопанкреатическое шунтирование — около 75 % избыточной массы тела.

Из малоинвазивных методов перспективным является установка желудочных пейсмейкеров с целью индуцирования пареза и чувства раннего насыщения путем электростимуляции нервов желудка [6, 11].

Пластическая эстетическая хирургия, которая пропагандируется в последние годы, включает вакуумную аспирацию (липосакцию) с последующей абдоминопластикой по показаниям. Следствием данного вмешательства могут быть тяжелый неизлечимый целлюлит, гнойные осложнения. При ликвидации жира из какого-либо депо наблюдается нарушение или выключение гормональной функции адипоцитов, что ограничивает широкое внедрение метода. К пластической хирургии относится также дерматолипэктомия, заключающаяся в коррекции контуров тела с иссечением кожи и последующей пластикой.

Выводы

1. Ожирение является болезнью современного образа жизни, включающего, в частности, такие

провоцирующие факторы, как гиподинамия и питание с большим количеством жирных продуктов.

2. С позиций теории ведущей роли дисбаланса нутриентов в накоплении избыточного жира для снижения массы тела целесообразно соблюдать принцип гипокалорийности диеты и преимущественного ограничения животного жира.

3. Для управления массой тела показан комплексный, индивидуальный подход к лечению с участием специалистов различных профилей, определение совместно с пациентами реальных, достижимых целей и длительный мониторинг с контролем факторов риска и сопутствующих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балкаров, И. М. Ожирение: терапевтические аспекты проблемы / И. М. Балкаров // Врач. — 2004. — № 9 — С. 6–9.
2. Барановский, А. Ю. Диетология / А. Ю. Барановский // Питер: Спутник врача, 2006. — 960 с.
3. Бёул, Е. А. Ожирение / Е. А. Бёул. — М.: Медицина, 1986. — 189 с.
4. Бова, А. А. Современный взгляд на патогенетическую гипотензивную терапию при метаболическом синдроме / А. А. Бова // Рецепт. — 2006. — № 2 (46). — С. 65–74.
5. Бубнова, М. Ожирение в практике врача / М. Бубнова // Врач. — 2005 — № 3. — С. 42–43.
6. Бутрова, С. А. Ожирение: современная тактика ведения больных / С. А. Бутрова // Леч. врач. — 2005. — № 5. — С. 30–33.
7. Гаврик, М. В. Влияние гипокалорийной диеты, применяемой в амбулаторных условиях на биохимические показатели крови у больных разного возраста, страдающих ожирением / М. В. Гаврик // Вопр. питания. — 2006. — № 5. — С. 22–27.
8. Гаджиев, А. А. Рефлексотерапия конституционально-экзогенного ожирения у детей / А. А. Гаджиев // Проблемы эндокрин. — 1999. — № 3. — С. 21–24.
9. Гинзбург, М. М. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М. М. Гинзбург // М.: Медпрактика. — М., 2001. — 127 с.
10. Гончарик, И. И. Ожирение / И. И. Гончарик // Медицина. — 1999. — № 2. — С. 23–25.
11. Дедов, И. И. Ожирение: рук-во для врачей / И. И. Дедов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 449 с.
12. Кудашова, В. А. Диетотерапия при ожирении / В. А. Кудашова, А. В. Малахова // Мед. помощь. — 2001. — № 5. — С. 42–45.
13. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика / И. Г. Малкина-Пых. — М.: ЭКСМО, 2009. — 1022 с.
14. Мамедов, М. Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях / М. Н. Мамедов // Кардиология. — 2005. — С. 92–100.
15. Мычка, В. Б. Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4. — С. 79–84.
16. Никитина, Е. А. Ожирение и роль физических нагрузок в профилактике и лечении / Е. А. Никитина, Т. А. Евдокимова // ЛФК и массаж. — 2004. — № 1. — С. 6–12.
17. Оганов, Р. Г. ИРТ и РДТ при алиментарном и гипотиреоидном ожирении / Р. Г. Оганов // Воено-мед. журн. — 1998. — № 10. — С. 81–82.
18. Пономаренко, Г. Н. Частная физиотерапия / Г. Н. Пономаренко. — М.: Медицина, 2005. — 743 с.
19. Рунихин, А. Ю. Современные подходы к лечению ожирения / А. Ю. Рунихин // Леч. врач. — 2006. — № 2. — С. 20–23.
20. Савельева, Л. С. Современные подходы к лечению ожирения / Л. С. Савельева // Врач. — 2000. — № 12. — С. 12–18.
21. Сосин, И. Н. Клиническая физиотерапия: пособие для врачей / И. Н. Сосин. — Киев.: Здоровье, 1996. — 623 с.
22. Терещенко, И. В. Патогенетическое обоснование лечения ожирения / И. В. Терещенко // Проблемы эндокрин. — 1993. — № 4. — С. 18–21.
23. Шутова, В. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / В. И. Шутова, Л. И. Данилова // Мед. новости. — 2004. — № 7. — С. 41–47.
24. Astrup, A. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies / A. Astrup // Br. J. Nutr. — 2001. — Vol. 83. — P. 25–32.
25. Bray, G. Dietary fat intake does affect obesity / G. Bray // Am J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68. — P. 1157–1173.
26. Meigs, J. B. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies / J. B. Meigs // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2160–2167.

УДК 616. 716. 8 – 002 – 085. 272. 4. 014. 425

**АНТИОКСИДАНТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**А. А. Кабанова¹, И. О. Походенько-Чудакова²¹Белорусский государственный медицинский университет²Белорусский Сотрудничающий Центр EACMFS

Цель работы — систематизация данных специальной литературы для наиболее четкого определения направлений изучения эффективности применения антиоксидантных препаратов в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. В представленной обзорной статье на основании изучения 30 публикаций представлен анализ результатов применения антиоксидантной терапии при гнойно-воспалительных процессах различной локализации. Определены направления исследований влияния антиоксидантной терапии на физико-биохимические показатели челюстно-лицевой области и гомеостаз организма больного в целом.

Ключевые слова: антиоксидантные средства, гнойно-воспалительный процесс, гомеостаз.

**ANTIOXIDANTS IN COMPLEX TREATMENT
OF PYOINFLAMMATORY DISEASES IN MAXILLOFACIAL AREA**A. A. Kabanova¹, I. O. Pohodenko-Chudakova²¹Belarus State Medical University²Belarus Cooperating Center EACMFS

Aim of work is to systematize special literature in order to clarify in details the main directions for study of antioxidants effectiveness in complex treatment of patients with pyoinflammatory diseases in maxillofacial area. After having analyzed results of antioxidant therapy application for pyoinflammatory diseases treatment of different localization according to 30 publications of we presented this correlated article. We determined directions for examination of antioxidant therapy on the physical and chemical indices of maxillofacial area in homeostasis of the human body.

Key words: antioxidant medicines, pyoinflammatory process, homeostasis.

Введение

Среди актуальных проблем хирургической стоматологии вопрос совершенствования способов диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области занимает одно из ведущих мест [27]. Это объясняется как частотой возникновения, так и тяжестью осложнений рассматриваемой патологии, несмотря на проведение целого комплекса профилактических мероприятий. Число таких больных увеличивается с 60–70-х годов прошлого столетия и, несмотря на предпринимаемые меры, не имеет тенденции к снижению [3]. По данным отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница, около 50 % пациентов, госпитализированных в стационар, проходят лечение по поводу гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Возросший интерес специалистов к изучению острой одонтогенной инфекции челюстно-лицевой области в настоящее время объясняется также полиморфизмом микробных ассоциаций и появлением антибиотикорезистентных штаммов, вызывающих воспаление, атипичностью клинической картины заболевания и недостаточной эффективностью стандартных методов лечения [6].

Вместе с тем отсутствие убедительных данных о биохимических механизмах, лежащих в основе развития острой одонтогенной инфекции, а также надежных диагностических и прогностических тестов затрудняют оценку тяжести нозологических форм заболевания и своевременность выбора патогенетического лечения, что часто приводит к развитию медиастинита, тромбоза лицевого синуса, тромбоза пещеристого синуса, менингита, сепсиса и других осложнений, нередко являющихся причиной инвалидности и летальных исходов.

Таким образом, очевидно, что дальнейшее изучение этиологии и патогенеза, совершенствование способов диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области остается наиболее важной проблемой современной стоматологии, так и челюстно-лицевой хирургии.

На данном этапе не вызывает сомнений, что агрессивность инфекционного фактора и состояние физиологических систем неспецифической резистентности, механизмов адаптации организма во многом определяют возможность возникновения, характер развития и исход острых воспалительных процессов околочелюстных мягких тканей.

В последние годы уделяется большое внимание выяснению роли свободнорадикального окисления в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов в коррекции и регуляции свободнорадикального окисления (СРО). Дисбаланс в системе СРО и антиоксидантной защиты характерен для окислительного стресса, являющегося важным патогенетическим фактором развития заболеваний [28].

Цель работы — систематизация данных специальной литературы для наиболее четкого определения направлений изучения эффективности применения антиоксидантных препаратов в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях и повреждающих воздействиях, оказывающих влияние на организм. Свободные радикалы — это молекулы с неспаренными электронами, находящимися на внешней оболочке атома или молекулы, обладающие очень высокой реакционной способностью и, как следствие, выраженным повреждающим действием на клеточные мембраны. Доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний: шок различного генеза, атеросклероз, нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения, сахарный диабет и диабетическая ангиопатия, ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы, заболевания глаз, патология лёгких, новообразования, термические поражения, различные интоксикации, реперфузионные поражения [14, 30]. Кроме того, к повышенному образованию свободных радикалов в организме приводят прием препаратов с прооксидантными свойствами, проведение ряда лечебных процедур (кислородотерапия, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение, лазерная коррекция зрения, лучевая терапия), а также различные экологически неблагоприятные факторы окружающей среды [23].

Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное образование высокоактивных свободнорадикальных форм кислорода. Причинами этого может быть нарушение функций митохондрий [1]. До 80–90 % фонда кислорода, поступающего в клетки, расходуется на окисление субстратов в митохондриальной дыхательной цепи. Помимо тканевого дыхания кислород расходуется в реакциях микросомального окисления, а также на процессы, катализируемые оксигеназами, монооксигеназами, диоксигеназами, и в других окислительно-восстановительных превращениях. При кас-

кадном восстановлении кислорода до H_2O с последовательными ступенчатыми одноэлектронными переносами появляются реакционно-способные активные формы кислорода (АФК), образование которых увеличивается при патологических состояниях. Далее они воздействуют на фосфолипиды и подвергают их перекисному окислению, в ходе чего образуются свободнорадикальные формы кислот с повреждающими свойствами и токсичные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур вплоть до гибели клеток [7].

Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может способствовать накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, способно привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ [5].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и играют важную роль в его жизнедеятельности. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. Через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов. Образование гидроперекисей холестерина — одно из звеньев в синтезе некоторых стероидных гормонов, в частности, прогестерона [25].

Несмотря на то, что свободнорадикальное окисление липидов непрерывно протекает во всех тканях млекопитающих, в том числе и человека, оно не приводит к развитию их радикального повреждения, поскольку для каждого организма характерно поддержание указанного процесса на определенном стационарном уровне. Это постоянство достигается за счет функционирования согласованной системы биоантиоксидантов. Под антиоксидантами в химии понимают вещества, которые в малых концентрациях способны ингибировать процессы неферментативного СРО органических соединений. В биологии к ним относят любые вещества, угнетающие образование перекисей липидов, независимо от их химической природы и механизма действия. Существует много классификаций биоантиоксидантов. По локализации их подразделяют на внутриклеточные (токоферолы, убихиноны, ликопин, аскорбиновую кислоту, каталазу, супероксиддисмутазу (СОД) и т. д.) и внеклеточные (аскорбиновую кислоту, мочевую кислоту, церулоплазмин, альбумин и т. д.). В норме низкий уровень про-

дукции радикалов-инициаторов и сбалансированная система антиоксидантной защиты приводит к тому, что скорость ПОЛ клеточных мембран и липопротеидов плазмы крови является крайне малой [29]. Однако в процессе возникновения и развития воспалительных заболеваний этот баланс нарушается, увеличивается эффективность стадии инициации свободнорадикальных реакций, а с другой стороны, уменьшается активность системы антиоксидантной защиты, что и приводит к ускорению свободнорадикального поражения компонентов клетки и липопротеидов.

Возникновение и развитие острых одонтогенных воспалительных заболеваний в значительной мере зависит от функциональной полноценности антиоксидантной системы организма [26]. Поэтому применение антиоксидантов в качестве как средств лечения, так и препаратов профилактики данной патологии может иметь высокую эффективность.

В последнее десятилетие проблеме антиоксидантной терапии уделено достаточное внимание учеными всего мира, ей посвящено большое число исследований [24]. Антиоксиданты приобретают все большую значимость в повседневной практике врачей как самостоятельные средства, так и в комбинации с другими лекарственными средствами.

Долгое время роль антиоксидантов в лечебной и профилактической медицине недооценивалась. Это было связано, в первую очередь, со сложностью их синтеза и первыми отрицательными результатами практического применения. Однако проведение фундаментальных научных исследований дало возможность изучить тончайшие механизмы изменений клеточных структур, происходящих в организме во время оксидативного стресса [11].

В 70-х годах XX столетия были открыты механизмы свободнорадикального и перекисного окисления в организме. По мнению Ф. З. Меерсона (1988), умеренная активация свободнорадикальных процессов является частью общего адаптационного механизма организма, направленного на поддержание клеточного гомеостаза [19].

Основными показаниями к применению антиоксидантов являются избыточно активированные процессы СРО, сопровождающие различную патологию. Система выбора препаратов, перечни точных показаний и противопоказаний к их применению пока недостаточно полны и конкретизированы и требуют дальнейшего изучения.

За последние десятилетия в источниках специальной информации накопилось значительное количество данных о том, что изменения метаболизма при таких острых хирургических патологиях, как перитонит, острый панкреатит поддаются коррекции благодаря ис-

пользованию в клинической практике препаратов антиоксидантного действия. Класс указанных веществ обширен и объединяет в своем составе соединения, относящиеся к различным фармакологическим группам и обладающие различными механизмами действия.

Имеются рекомендации для включения в комплексную терапию больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области препаратов антиоксидантного действия, в частности, витамина Е. Подтверждена эффективность антиоксидантной коррекции перекисного окисления препаратом «Аевит» при флегмонах челюстно-лицевой области. При этом установлено уменьшение интоксикации, так как составляющие компоненты — жирорастворимые витамины А и Е являются сильными биологическими антиоксидантами, препятствующими развитию свободнорадикального окисления, и способствуют улучшению обменных процессов в тканях.

Ряд работ посвящен изучению влияния озонотерапии на СРО при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области [10]. Результаты исследований показали, что применение медицинского озона приводит к повышению антиоксидантной активности, проявляющейся увеличением активности каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и снижением уровня восстановленного глутатиона, а также к нормализации процессов перекисаации [15].

При введении экспериментальным животным со стимуляцией свободнорадикального окисления липидов антиоксидантов (токоферола ацетата, аскорбата, флакумина, тиолового антиоксиданта) морфологические изменения в тканях в значительной мере нивелируются и носят очаговый характер. При этом снижаются и показатели перекисного обмена. Клинические исследования применения антиоксидантов у больных с альвеолитом и острым одонтогенным периоститом продемонстрировали их высокую эффективность, подтвержденную данными цитологического исследования.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о противоотечном и выраженном противовоспалительном эффекте антиоксидантов. Их применение способствует улучшению процессов микроциркуляции и регенерации ран [2]. Положительный терапевтический эффект от применения комплекса антиоксидантных препаратов является дополнительным подтверждением патогенетической роли компонентов АОС в развитии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [17].

Экспериментальными и клиническими исследованиями подтверждены антигипоксическое, антиоксидантное, дезинтоксикационное и радиопротекторное свойства янтарной кислоты и ее производных [2].

Работами школы профессора М. Н. Кондрашовой было показано наличие у янтарной кислоты биологической активности с уникальным сочетанием проявлений. По отношению к здоровому организму сукцинаты выступали в роли адаптогенов, а при наличии патологических процессов демонстрировали нетипично высокий для адаптогенов терапевтический эффект.

В ходе проводимых исследований доказана эффективность антиоксидантного препарата «Реамберин» в комплексном лечении перитонита [16]. Указанное средство наряду с препаратом «Рексод» эффективен при лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области [9].

Препарат «Мексидол» на основе янтарной кислоты обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксическим, липидрегулирующим и мембранопротекторным действием. Он повышает антиоксидантную активность ферментов, уменьшает вязкость липидного слоя, влияет на содержание биогенных аминов, катехоламинов и энергетический обмен клетки [8]. Его антигипоксическое действие реализуется за счет прямого энергизирующего эффекта, который связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий и активацией их энергосинтезирующих функций. Рассматриваемый препарат отличается от других производных 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, например, эмоксипина тем, что он содержит сукцинат, являющийся компонентом цикла трикарбонных кислот, передающим в цепь тканевого дыхания восстановленный флавинадениндинуклеотид. Последний в сопряжении с окислительным фосфорилированием в митохондриях приводит к выработке 90–95 % молекул АТФ — базиса энергетического обмена организма, необходимого для осуществления важнейших биохимических реакций, обеспечивающих физиологические процессы [21]. Кроме того, «Мексидол» способствует значительному улучшению процессов микроциркуляции и реологических свойств крови. Он уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), обладает гиполипидемическим действием, обеспечивает снижение содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Ингибируя фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, «Мексидол» увеличивает содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Цитопротекторное действие препарата является результатом стабилизации биологических мембран. При этом он обладает липидрегулирующим действием [22], повышая содержание полярных фракций глицерофосфолипидов, снижает соотношение холестерин/фосфолипиды и тем самым уменьшает вязкость липидного слоя. Антиоксидант-

ное действие «Мексидола» проявляется в повышении уровня активности супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов системы глутатиона, ингибировании ПОЛ. Непрямое противовоспалительное действие препарата осуществляется за счет ингибирования свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов и лейкотриенов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой. Препарат также обладает психотропной, антистрессорной и антиамнестической активностью [20]. Он способен сочетать эффекты, присущие транквилизаторам и ноотропам, при этом не имеет полного сходства ни с одним из лекарственных средств указанных групп.

Механизм действия «Мексидола» обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует ПОЛ, повышает уровень активности СОД, обеспечивает стабилизацию соотношения липид/белок, уменьшает вязкость мембран, увеличивает их текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ацетилхолинового и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)), что усиливает их связывание с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. «Мексидол» повышает содержание дофамина в головном мозге, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает угнетение окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, стабилизирует клеточные мембраны. Его применение, особенно в виде внутримышечного введения, в дополнение к традиционному стоматологическому лечению и местному применению в полости рта приводит к уменьшению свободно-радикального окисления и увеличению антиоксидантной защиты, что проявляется улучшением клинического состояния тканей периодонта [18]. Включение «Мексидола» в комплекс традиционной терапии хронического сиалоаденита и ксеростомии активизирует функцию слюнных желез, улучшает состояние и настроение больных, снижает их тревожность и раздражительность. Все перечисленное путем снижения активности перекисного окисления липидов обеспечивает быстрое купирование острых явлений и удлиняет период ремиссии [4, 13]. Известно, что «Мексидол» применялся в составе комплексного лечения при панкреатите, осложненном флегмоной, и это способствовало значительному снижению ПОЛ [12]. Однако до сих пор в источниках специальной отечественной

и зарубежной литературы нет данных об использовании препарата «Мексидол» в составе комплексного лечения больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, не оценена эффективность его применения у данной категории больных.

Таким образом, представленный выше материал убедительно доказывает необходимость проведения дальнейших исследований по использованию «Мексидола» в послеоперационном лечении больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, а также подчеркивает целесообразность разработки схем его применения в зависимости от конкретной нозологии у данной категории пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г. И. Клебанов [и др.] // Вестн. Росс. Акад. мед. наук. — 1999. — № 2. — С. 15–22.
2. Антиоксиданты и фотодинамическая терапия в комплексном лечении ран / Э. В. Луцевич [и др.] // Материалы III конгресса АХП. — М., 2001. — С. 181.
3. Бажанов, Н. Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Т. Г. Робустова // Стоматология. — 1997. — № 2. — С. 15–19.
4. Базикян, Э. А. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сиаладенитом / Э. А. Базикян, М. В. Козлова, О. Н. Эстрина // Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2004. — С. 37–39.
5. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
6. Васина, Т. А. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т. А. Васина // Антибиотики и химиотерапия. — 1996. — № 4. — С. 54–64.
7. Владимирев, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимирев // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–47.
8. Воронина, Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. — М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. — 20 с.
9. Гайворонская, Т. В. Влияние гипохлорита натрия, рексоды и реамберина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Т. В. Гайворонская, Н. Л. Сычева, Л. А. Фаустов // Клиническая стоматология. — 2007. — № 3. — С. 64–68.
10. Дурново, Е. А. Обоснование использования озона в комплексном лечении флегмон лица и шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Е. А. Дурново. — М., 1998. — 37 с.
11. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М.: Наука, 2001. — 345 с.
12. Иванов, Ю. А. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю. А. Иванов, С. М. Чудных, А. Г. Моргалин // Клиническая медицина. — 2002. — Т. 80, № 9. — С. 44–46.
13. Ирмияев, А. А. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией / А. А. Ирмияев, В. В. Афанасьев, В. В. Яснецов // Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2004. — С. 135–137.
14. Кольтовер, В. К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В. К. Кольтовер // Успехи геронтологии. — 1998. — Т. 2. — С. 37–42.
15. Контрощикова, К. Н. Влияние озона на метаболические показатели крови в эксперименте in vitro / К. Н. Контрощикова // Гипоксия и окислительные процессы. — Н. Новгород, 1992. — С. 50–54.
16. Косинец, В. А. Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // Новости хирургии. — 2007. — Т. 15, № 4. — С. 8–15.
17. Ксембаев, С. С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио- и остеогенных нарушений / С. С. Ксембаев, И. Г. Ямашев. — М.: МЕД-пресс-информ, 2006. — 128 с.
18. Лемецкая, Т. И. Мексидол — новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т. И. Лемецкая, Т. В. Сухова // Труды VI съезда стоматологической ассоциации России. — М., 2000. — С. 223–226.
19. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. — М., 1988. — 256 с.
20. Мексидол. Регистр лекарственных средств (РЛС). — М., 2004. — № 11. — С. 348–349.
21. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен / Л. Д. Лукьянова [и др.] // Фармацевтический журнал. — 1986. — № 6. — С. 9–11.
22. Особенности влияния мексидола и эмоксипина на липидный обмен / Л. Д. Смирнов [и др.] // Бюлл. Всесоюз. науч. центра по безопасности биологически активных веществ. — М., 1992. — С. 27–30.
23. Петрищева, Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / Н. Н. Петрищева, Л. Ю. Орехова. — Н. Новгород: Изд-во НГМА «Медицинская книга», 2002. — 112 с.
24. Терехина, Н. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н. А. Терехина, Ю. А. Петрович. — Пермь, 2005. — 69 с.
25. Удальцова, Н. А. Методические рекомендации по применению антиоксидантов у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: методические рекомендации / Н. А. Удальцова. — СПб.: Нордмед-Издат, 1998. — 4 с.
26. Чебан, Н. А. Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Н. А. Чебан. — СПб., 1991. — 24 с.
27. Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания лица и шеи / А. Г. Шаргородский. — М., 2001. — 271 с.
28. Harman, D. Free radicals and the organization, evolution, and present status of the free radical theory of aging / D. Harman // Free radical in molecular biology, aging and disease. — New York: Raven Press, 1984. — P. 1–12.
29. Shackelford, R. E. Free radical biology and medicine / R. E. Shackelford, W. K. Kaufmann, R. S. Paules // Yonsei Med. J. — 2000. — Vol. 28. — P. 1387–1404.
30. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 154–160.

Поступила 03.02.2010

УДК 611–053.2 / 6: 614.876

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИХ ЗДОРОВЬЯ (обзор литературы)

И. А. Чешик, Е. К. Шестерина, В. В. Коваленко, В. А. Мельник

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре представлены данные многочисленных научных исследований, проведенных на территориях, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Авторы попытались оценить степень влияния хронического воздействия малых доз радиации на анатомическую, нервно-психическую, иммунную и эндокринную конституцию детей и подростков, постоянно проживающих на территориях радиационного контроля.

Ключевые слова: дети и подростки, конституция.

**THE CONSTITUTIONAL FEATURES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS,
CONSTANTLY LIVING IN THE CONDITIONS OF CHRONIC RADIATION INFLUENCE
AS DIAGNOSTIC CRITERIA OF THEIR HEALTH
(literature review)**

I. A. Cheshik, E. K. Shesterina, V. V. Kovalenko, V. A. Melnik

Gomel State Medical University

In the survey have been presented the data of the numerous scientific researches, held on the territory, which had suffered from the Chernobyl Catastrophe. The authors tried to assess the degree of the chronic influence of small radiation doses on anatomical, neuro-psychic, immune and endocrine constitution of the children and adolescents, who are constantly living on the territories of radiation control.

Key words: children and adolescents, constitution.

Изучение закономерностей анатомии и физиологии растущего организма является важнейшим аспектом проблемы формирования всесторонне и гармонично развитого человека. Только основываясь на объективных данных о функционировании и физическом развитии детского организма на разных этапах онтогенеза, можно разработать объективные практические рекомендации по охране здоровья детей и подростков, профилактике различных заболеваний и патологических состояний. В настоящее время одной из актуальных задач медико-биологических исследований является изучение влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на состояние здоровья человека. Наибольший интерес в этом плане представляют дети и подростки. Это обусловлено тем, что растущий, физиологически нестабильный организм, находясь в условиях повышенного мутационного давления, остро реагирует на постоянно меняющиеся условия окружающей среды, а неотлаженные адаптационно-компенсаторные механизмы не всегда в состоянии быстро и адекватно компенсировать их. В свою очередь, влияние неблагоприятных воздействий окружающей среды на состояние здоровья имеет четко обозначенную региональную специфику, связанную не только с природно-климатическими и социально-экономическими особенностями, но и с особенностями локального антропогенного воздействия [1].

Состояние экологического неблагополучия в Гомельском регионе усугубилось в результате присоединения к уже имеющимся негативным факторам, воздействующим на организм (загазованность окружающей среды, пестициды, гербициды, нитраты, нитриты, тяжелые металлы и др.), длительно действующего чернобыльского фактора [2]. Наиболее значительно это сказывается на состоянии здоровья детского населения. В последние годы у детей и подростков, которые подверглись воздействию радионуклидов в сочетании с комплексом неблагоприятных социально-психологических факторов, выявляются существенные нарушения в состоянии здоровья, связанные с морфофункциональными измене-

ниями со стороны пищеварительной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной, и других систем организма [3, 4]. Параллельно с этим показано, что радиоактивное загрязнение местности оказывает существенное влияние и на соматометрические показатели детей и подростков [5].

В то же время у лиц, постоянно проживающих в условиях экологического неблагополучия, наряду с увеличением частоты различных соматических заболеваний, целый ряд которых протекает более тяжело, чаще рецидивирует и хронизируется, наблюдается полиморфизм их клинических проявлений.

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, посвященных влиянию хронического воздействия малых доз радиации на конституциональный статус детей и подростков.

Уже в 1945 году Н. Quastler была отмечена взаимосвязь типа конституции и устойчивости организма к лучевому воздействию [6]. В модельных экспериментах на животных Б. А. Никитюком (1991) показана зависимость «радиоустойчивости» от уровня физического развития при хроническом облучении в дозах, близких к летальным [7].

Антропометрические исследования, проведенные японскими учеными в популяции, подвергшейся значительному радиационному воздействию вследствие взрывов атомных бомб в Хиросиме, показали отставание ДТ (на 1,5 см) и его массы (1,5 кг) у лиц, получивших дозу 2 Гр и более, в сравнении с теми, кто получил дозу менее 0,01 Гр.

Проведенный М. Otake (1993) антропометрический анализ лиц, облученных пренатально (I и II триместр беременности), выявил у них значительное отставание в росте [8].

Но прямая экстраполяция данных по антропометрическим эффектам ионизирующего облучения японской популяции на население Беларуси, пострадавшее вследствие аварии на ЧАЭС, не корректна. В Хиросиме и Нагасаки преобладало кратковременное острое облучение, полученное при взрыве атомных бомб, в то время как для Беларуси характерно хроническое, низкодозовое, сопровождающееся инкорпорацией ра-

дионуклидов. Тем не менее изменения антропологического статуса аффицированных популяций зафиксированы в обоих случаях.

В результате аварии, произошедшей на Чернобыльской АЭС, в Беларуси наиболее пострадавшим регионом оказалась Гомельская область [9].

Как следствие, на территории Гомельской области сложилась неблагоприятная медико-демографическая ситуация, которая характеризовалась отрицательным естественным приростом населения, снижением средней продолжительности жизни. Возрастная структура населения приобрела регрессивный тип, а популяция находилась в стадии демографической старости.

Особенности морфофункциональных показателей детей и подростков Гомельского региона, проживающих на территориях с различной плотностью загрязнения радионуклидами, а также с различным уровнем инкорпорированного ^{137}Cs , широко представлены в многочисленных работах В. А. Мельника с соавторами, а также сотрудников кафедры физиологии человека Гомельского государственного медицинского университета. Полученные данные позволили определить статистически значимые возрастнополовые антропометрические различия у детей, проживающих на территориях с различной плотностью загрязнения радионуклидами [1, 4, 10].

Так, установлено, что в районах радиационного контроля чаще встречаются дети с показателями развития ниже среднего (по ДТ и МТ), а также дети с избытком МТ. Отмечается замедление темпов развития и более выраженный размах половых различий [1, 10].

При изучении антропометрических показателей детского населения с учетом роста загрязненности территории по ^{137}Cs (в диапазоне до 5 Ки/км^2) сотрудниками Гродненского государственного медицинского университета обнаружены существенные их сдвиги [11]. Установлено, что особенности соматотипа детей и подростков в зонах радиоактивного загрязнения до некоторой степени определяются радиационным фактором, который оказывает влияние на онтогенез мальчиков, организм которых характеризуется большей экосенситивностью. У детей нарушение морфофункционального статуса сопровождалось и изменениями на гормональном уровне. С другой стороны, в литературе существуют данные, согласно которым показатели соматотипа девочек, проживающих в загрязненных радионуклидами районах, имеют больше отклонений [12].

С. Д. Орехов (1995) показал, что возраст ребенка на момент катастрофы на ЧАЭС имеет критическое значение для абсолютной и относительной длины нижних конечностей, размеров черепа и толщины КЖС. Автор утверждает, что формирование типа телосложения зависит не только от уровня загрязнения местно-

сти, но и от возраста, при котором началось радиационное воздействие. Оценивая соматотип школьников, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения, исследователи установили, что ДТ мальчиков и девочек младших (7–9 лет) и средних (10–14 лет) возрастных групп одинакова, однако мальчики отличаются большими МТ и ОГК [13].

А. В. Кривицкой и О.В. Наприенко (2000) выявлена зависимость гармоничности развития от дозы накопления радионуклидов, достоверное увеличение числа детей с низким и сниженным развитием в группе с высоким накоплением по сравнению с детьми с меньшим накоплением [7]. У пренатально облученных после аварии на Чернобыльской АЭС детей также наблюдается статистически достоверное снижение прироста основных соматометрических показателей, что привело к увеличению на 13 % числа случаев дисгармоничности развития с избытком МТ I степени и к уменьшению на 15 % числа лиц с гармоничным развитием [14].

Анализируя данные литературы, можно утверждать, что у детей и подростков, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, выявляются негативные изменения морфофизиологического статуса. Превращение радиационного фактора в постоянно действующую компоненту среды обитания человека в значительной степени увеличивает нагрузку на адаптационные системы организма, что, несомненно, повышает вероятность адаптационных срывов вплоть до развития патологии. Учитывая стохастический характер действия радиации и отсутствие аналогичных ситуаций в прошедшей истории человечества, дать однозначный прогноз такого рода последствиям не представляется возможным.

По мнению А. И. Киени и В. А. Мельника (2004), в патогенезе нарушения функций системы кровообращения, как последствия аварии на ЧАЭС, определяющим фактором является дисфункция вегетативной нервной системы с преимущественной активизацией ее симпатического отдела [4].

После катастрофы на Чернобыльской АЭС и без того нарушенная экологическая ситуация осложнилась дополнительным хроническим эффектом малых доз радиации. Это приводит к нарушению общего гомеостаза и снижению эффективности адаптационных процессов, контролируемых нейроэндокринным комплексом и, в особенности, вегетативной нервной системой [15].

У девочек, переселенных из экологически неблагоприятных районов Гомельской области, отмечено запаздывание первой менструации, отставание полового и соматического развития, уменьшение роста и МТ, снижение всех размеров таза [16]. В крови девочек этой же

группы выявлено снижение уровня трийодтиронина, Т4 и увеличение уровня эстрадиола. В. Д. Чекеева с соавторами в 1994–1996 гг. обследовала группу школьников, которые проживали в поселках радиационно-химического следа от аварии на Сибирском химкомбинате. Авторы отмечают ухудшение состояния здоровья, замедление периода восстановления функций после соответствующей нагрузки, снижение физической работоспособности у большей части обследованных девочек [17].

Мониторинг девушек, постоянно проживающих на территориях с уровнем загрязнения до 15 Ки/км² показал, что у 43,5 % имеются нарушения менструальной функции, причем 89,9 % всей патологии имеет характер выраженной гипофункции [18]. Выявлена высокая гинекологическая заболеваемость (61,8 %), причем преобладают гормональнозависимые (73,9 %). Даже умеренное увеличение ЩЖ (1–2 ст.) сопровождается гипофункцией яичников и гипоплазией гениталий.

При обследовании детей из семей ликвидаторов Г. М. Траверсе (1996) установлено повышение у них в крови уровня гормона кортизола и снижение уровня тироксина в результате превращения его в трийодтиронин [19]. У жителей загрязненных радионуклидами территорий значительно чаще обнаруживаются aberrации хромосом лимфоцитов, особенно это касается детей [20].

Следует отметить, что не обнаружены связи частоты спонтанных аборт и врожденных пороков с взрывом на ЧАЭС [21]. Также не зарегистрировано снижение плодovitости и рождаемости потомства среди населения, подвергнувшегося радиационному воздействию вследствие сброса радиоактивных отходов в реку Теча [22].

Астенический синдром, синдром вегетативной дистонии и цереброастенический синдром достоверно чаще встречались у детей, пренатально облученных в критическом периоде цереброгенеза. Кроме того, у них чаще встречалась задержка психического развития и реже — интеллектуальная норма. Радиоактивное загрязнение местности проживания приводит к нарушению психической адаптации подростков в форме усиления черт личностной нестабильности, отмечается заострение шизоидных и астено-невротических черт характера, причем у девочек изменения выражены больше [23].

Более напряженное протекание гемодинамической адаптации центрального звена сердечно-сосудистой системы, по сравнению с контрольной группой, характерно для новорожденных из зоны загрязнения радионуклидами на первой неделе жизни. У детей, проживающих на контролируемых территориях, отмечается снижение тонуса симпатической нервной системы, склонность к гипореактивности с напряжением

компенсаторных механизмов парасимпатического отдела по сравнению с детьми из «чистых» районов. У них же, по сравнению с контрольной группой, функциональные сдвиги кардиореспираторной системы носят разнонаправленный характер, что, по-видимому, является отражением функциональной лабильности механизмов вегетативной регуляции. Четкой зависимости «доза-эффект» не установлено [24].

Дети, подвергшиеся длительному воздействию малых доз радиации, имеют сниженную функциональную активность надпочечников, дисбаланс по кортизолу и АКТГ в плазме крови [25]. Для девочек 9–13 лет, постоянно проживающих в Буда-Кошелевском и Чечерском районах Гомельской области, отмечается статистически значимая возрастная динамика уровня содержания в плазме крови кортизола и тестостерона, что может являться своеобразным специфическим ответом на нарастающее мутагенное давление факторов окружающей среды [26]. При этом уровень эстрадиола у девочек исследуемой выборки не имеет какой-либо выраженной возрастной динамики при поступательном нарастании содержания ФСГ и ЛГ, что может свидетельствовать об отсутствии адекватного ответа яичников на действие гормонов гипофиза [27]. На основании корреляционного анализа и множественной регрессионной модели установлено, что на формирование типа телосложения у девочек 9–13 лет, проживающих в Гомельском регионе, наиболее существенно влияет тестостерон, в то время как эстрадиол — наименее значимо [28].

Н. Н. Галицкая и А. В. Елинов (1992) показали, что дети, проживающие на загрязненных территориях, отличаются нарушениями гуморального иммунитета, причем наиболее выраженные отклонения характерны для детей из регионов с высокой плотностью загрязнения [29]. По данным И. П. Данилова (1995), у детей, проживающих на загрязненных территориях, макроцитоз лимфоцитов встречается в 6–7 раз чаще, а патологически измененная структура ядер — в 3–5 раз чаще, чем в контроле [3].

Показано, что частота встречаемости зоба, тиреоидитов и рака ЩЖ у детей и подростков Брянской области зависит от возраста на момент аварии на ЧАЭС. В загрязненных радионуклидами районах по сравнению с контрольными у взрослых и детей имелся достоверно более высокий уровень первичной заболеваемости [30].

При этом некоторые исследователи не обнаружили однозначного негативного влияния радиации на состояние здоровья детей. Так, на ряде моделей А. М. Кузиным (1991) показано повышение жизнеспособности и функциональной активности организма при воздействии малых доз радиации [31]. У детей с небольшим накоплением

ем радиоизотопов Л. В. Евец и соавторы (1992) отмечали стимуляцию клеточного и гуморального иммунитета, а больших — угнетение [32]. Однако, как правило, такие результаты были получены в модельных экспериментах, когда экспериментатор четко контролирует условия. Очевидно, что в естественной среде мы сталкиваемся не с изолированным радиационным фактором, а с его проявлениями на фоне общего эффекта антропогенно измененной среды, где на первое место выходят эффекты не радиационного воздействия как такового, а сочетанные эффекты, часто сопровождающиеся синергическими взаимодействиями.

Влиянию малых доз радиации на развитие детей и подростков посвящено незначительное количество работ, по результатам которых установлено, что ДТ новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию низких доз радиации, достоверно больше контрольной группы, а окружность головы — достоверно меньше. У детей в возрасте 6–15 лет с пиелонефритом, проживавших в районах с загрязнением ^{137}Cs от 5 до 15 $\text{Ки}/\text{км}^2$, А. М. Чичко с соавторами (1994) отмечена самая большая частота встречаемости избыточной МТ [33]. В хойникской выборке детей и подростков по сравнению с поставской И. И. Саливон (1995) установлено повышение частоты встречаемости детей с избытком или дефицитом МТ [34]. Н. С. Парамоновой и В. В. Недвецкой (1993) показано стимулирующее влияние на ростовые процессы радиоактивного цезия и тормозящее — стронция и плутония [35].

Выводы

1. Ухудшение экологической ситуации в постчернобыльский период и постоянно нарастающее мутагенное давление могут существенно сказаться на конституциональном статусе детей и подростков. При этом комплексная оценка их антропометрических показателей является одним из наиболее чувствительных параметров изменения развития и общего состояния здоровья и может служить массовым предскрининговым мероприятием для формирования групп риска для дальнейшего углубленного их обследования.

2. Планирование и проведение профилактических и оздоровительных мероприятий для детского населения должно осуществляться с учетом особенностей конституционального статуса детей и подростков, проживающих в условиях хронического низкодозового радиационного воздействия, так как их организм обладает высокой отзывчивостью и пластичностью в отношении воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Следовательно, для более объективной оценки их развития следует пользоваться только специально разработанными региональными стандартами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мельник, В. А. Морфофункциональная характеристика сельских детей, подверженных внутриутробно облучению в результате аварии на ЧАЭС / В. А. Мельник, Э. М. Заика, А. И. Киеня // Жизнь после Чернобыля: 16 лет спустя: матер. науч.-практ. конф., посвященной 15-летию Респ. диспансера радиационной мед., Минск, 2002 г. / Респ. диспансер радиационной мед. — Мн., 2002. — С. 122–126.
2. Медико-демографические особенности Гомельской области после катастрофы на ЧАЭС: сборник / С. Е. Дубинин [и др.]; под ред. В. И. Ключеновича. — Гомель, 2001. — 131 с.
3. Данилов, И. П. Показатели периферической крови у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях / И. П. Данилов, Я. С. Микша, Н. П. Ковальчук // Здравоохранение Беларуси. — 1995. — № 7. — С. 23–25.
4. Киеня, А. И. Статус вегетативной нервной системы сельских детей Гомельского региона в постчернобыльский период / А. И. Киеня, В. А. Мельник // Проблемы здоровья и экологии. — 2004. — № 1. — С. 30–34.
5. Кривицкая, А. В. Оценка физического развития детей и подростков, проживающих на загрязненной радионуклидами территории / А. В. Кривицкая, О. В. Наприенко // Актуальные вопросы мед. и новые тех. мед-го образования: матер. междунар. науч.-практ. конф., посвященной 10-летию образования ГГМИ, Гомель, 2000 г. / Гомельск. гос. мед. ин-т. — 2000. — С. 360–363.
6. Quastler, H. Radiation Effects / H. Quastler, J. Amer // *Röntgen and Rad. Theraph.* — 1945. — Vol. 54. — P. 449–456.
7. Никитюк, Б. А. Факторы роста и морфофункционального созревания организма / Б. А. Никитюк. — М.: Наука, 1978. — 468 с.
8. Otake, M. Growth and Development of Atomic bomb survivors exposed during Childhood / M. Otake // *RERF. Update.* — 1993. — Vol. 5, № 3. — P. 3–4, 10.
9. Особенности демографической ситуации после аварии на ЧАЭС / А. Е. Океанов [и др.] // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. — 1996. — № 1. — С. 4.
10. Мельник, В. А. Гармоничность физического развития городских и сельских детей в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика // X съезд Белорусского общества физиологов: тез. докл. — Мн., 2001. — С. 106.
11. Особенности физического развития детей, проживающих в районах с различным уровнем загрязнения ^{137}Cs / С. Д. Орехов [и др.] // Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших: матер. конф. — Мн., 1995. — С. 112–113.
12. Физическое развитие школьников, проживающих в загрязненных радионуклидами районах Могилевской области / Г. Ф. Беренштейн [и др.] // Здравоохранение Беларуси. — 1996. — № 10. — С. 29.
13. Возраст ребенка на момент взрыва на ЧАЭС и его физическое развитие / С. Д. Орехов [и др.] // Матер. Междунар. науч. конф., Гомель, 9–10 нояб. 1995 г. — Гомель, 1995. — С. 31.
14. Эпидемиология предвестников атеросклероза у школьников 10–13 лет (по данным проспективного наблюдения) / И. Б. Тубол [и др.] // Кардиология. — 1989. — № 3. — С. 86–89.
15. Наумова, Г. И. Влияние малых доз ионизирующей радиации на вегетативную систему человека / Г. И. Наумова // Здравоохранение. — 1999. — № 1. — С. 31–33.
16. Динамика наблюдения за девочками, переселенными из экологически неблагоприятных районов / В. С. Ракуть [и др.] // матер. Междунар. науч. конф., Гомель, 9–10 нояб. 1995 г. — Гомель, 1995. — С. 205–206.
17. Здоровье и физическая работоспособность детей, живущих в зоне радиационного химического следа / В. Д. Чекеева [и др.] // Матер. междунар. конф. посвящ. 100-летию со дня открытия явления радиоактивности и 100-летию Томского политех. ун-та / Томский политех. ун-т. — Томск, 1996. — С. 347–349.
18. Особенности становления менструальной функции у девушек, проживающих в условиях радиационного загрязнения / С. Н. Буянов [и др.] // Сб. науч. тр. / РАМН. Рос. гос. мед. ун-т. — 1992. — № 1. — С. 116–119.
19. Траверсе, Г. М. Гормональні аспекти адаптації дошкільнят, які часто хворіють, із сімей батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Г. М. Траверсе // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1996. — № 1. — С. 16–18.
20. Фомина, Ж. Н. Хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови детского и взрослого населения Беларуси, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС / Ж. Н. Фомина, Г. И. Лазюк // Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медикопсихологическая реабилитация пострадавших: сб. матер. IV Междунар. конф. — Мн., 1995. — С. 255–258.

21. Изучение генетических последствий аварии на ЧАЭС у населения Беларуси / Г. И. Лазюк [и др.] // Катастрофа на Чернобыльской АЭС и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь: сб. науч. тр., Вып. I. — Мн., 1991. — С. 34–36.
22. Состояние потомства населения, подвергнувшегося облучению вследствие сброса радиоактивных отходов в реку Теча на Южном Урале / М. М. Косенко [и др.] // Медицинская радиология. — 1992. — Т. 37, № 1. — С. 51–53.
23. Карпюк, В. А. Нарушения психической адаптации у подростков из районов, загрязненных радионуклидами / В. А. Карпюк, С. Г. Обухов // Здоровоохранение Беларуси. — 1995. — № 1. — С. 28–30.
24. Функциональное состояние кардиореспираторной системы детей из регионов, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС / Е. И. Степанова [и др.] // Педиатрия. — 1994. — № 4. — С. 88–90.
25. Гипофизарно-надпочечниковая система у детей, проживающих в загрязненной радионуклидами местности / С. В. Петренко [и др.] // Здоровоохранение Беларуси. — 1993. — № 11. — С. 7–9.
26. Чешик, И. А. Антропометрический и эндокринный статус девочек 9–13 лет, проживающих в чернобыльских регионах Гомельской области / И. А. Чешик, С. Н. Никонович, С. Б. Мельнов // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 3. — С. 83–88.
27. Чешик, И. А. Гормональный статус девочек 9–13 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / И. А. Чешик, С. Н. Никонович, С. Б. Мельнов // Экологическая антропология. — 2007. — С. 426–430.
28. Особенности морфометрических показателей и гормонального статуса сельских девочек, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / И. А. Чешик [и др.] // Христианство и медицина. Актуальные проблемы медицины: матер. 2-й Бел.-Ам. науч.-практ. конф. врачей и 14-й науч. сессии. Гом. гос. мед. ун-та, посвящ. 18-летию Черноб. катастрофы, Гомель, 13–15 апр. 2004г. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: С. В. Жаворонок [и др.]. — Гомель-Амарелло, 2004. — С. 83–85.
29. Галицкая, Н. Н. Состояние гуморального иммунитета у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях / Н. Н. Галицкая, А. В. Елинов // Здоровоохранение Беларуси. — 1992. — № 6. — С. 7–9.
30. Патология щитовидной железы детей и подростков Брянской области, подвергшихся радиационному воздействию в результате Чернобыльской аварии / Е. М. Паршков [и др.] // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС: Матер. научно-практического симп., г. Обнинск 18–20 мая 1994 г. — М., 1995. — С. 17–26.
31. Кузин, А. М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии / А. М. Кузин // Радиобиология. — 1991. — Т. 31, № 1. — С. 16–21.
32. Биологический эффект малых доз радиации на морфологический состав периферической крови у детей / Л. В. Евец [и др.] // Радиобиология. — 1992. — Т. 32, № 5. — С. 627–631.
33. Экология и особенности физического развития детей с пиелонефритами / А. М. Чичко [и др.] // Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медикопсихологическая реабилитация пострадавших: сб. матер. конф. — Мн., 1994. — С. 57.
34. Саливон, И. И. Характер распределения соматотипов среди детей и подростков как показатель экстремальности экологических условий / И. И. Саливон // Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медикопсихологическая реабилитация пострадавших: сб. матер. IV Междунар. конф. — Мн., 1995. — С. 69–71.
35. Парамонова, Н. С. Показатели физического и полового развития детей, подвергающихся длительному воздействию малых доз радиации / Н. С. Парамонова, В. В. Недвецкая // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: сб. матер. конф. — Мн., 1993. — С. 62–64.

Поступила 26.01.2010

УДК 611.81:616.36-002

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С (обзор литературы)

А. М. Майбогин

Гомельский государственный медицинский университет

Вирус гепатита С (HCV) может обладать нейротропизмом, а по современным данным — установлены участки его внепеченочной репликации, включая ЦНС. В статье проанализированы данные новейших исследований об особенностях функционального и морфологического проявления HCV-инфекции в головном мозге, а также приведены возможные направления дальнейших морфологических исследований, которые, однако, находятся пока на начальном этапе.

Ключевые слова: HCV, квазивирусы, головной мозг, морфология.

MORPHOLOGIC SIGNS OF HCV IN THE BRAIN OF INFECTED HUMANS (literature review)

A. M. Majbogin

Gomel State Medical University

HCV is likely to poses certain neurotropism and modern researches prove its possibility for extrahepatic translation, including. A review observes and summarizes contemporary data about functional and morphologic signs of HCV-infection on the human brain, and presents possible directions of further morphologic study, that is however remains on the initial stadium.

Key words: HCV, quasispecies, brain, morphology.

Введение

Проблема распространения вирусного гепатита С (HCV) в европейских странах приобрела за последние 100 лет особую актуальность. Это связано с увеличением количества препаратов для внутривенного введения, рас-

ширением спектра инвазивных диагностических методик и хирургических вмешательств, увеличением случаев переливания крови и ее компонентов. Несмотря на активно принимаемые в последние 15–20 лет меры, направленные на ограничение распространения HCV, ка-

сающиеся повышения требований к принимаемым в здравоохранении стандартам, распространенность инфекции среди европейского населения по-прежнему остается достаточно высокой (в среднем от 0,2 % — в Нидерландах до 3,5 % — в Греции). В то же время, в странах восточной Европы наблюдается увеличение распространения HCV среди населения (от 1,3 % — в Латвии, 2,0 % — в Польше, 2,7 % — в России и 4,0 % — в Украине). При этом наибольшее распространение HCV получил среди доноров (0,9–5,0 %), медработников (1,0–10,0 %), пациентов из групп риска (у больных гемофилией — 50,0–92,0 % и больных, проходящих курс гемодиализа, — 13,0–48,0 %) [1]. Эффективное снижение распространения HCV возможно с применением комплексных методик профилактики и лечения инфекции, всестороннем понимании ее патогенеза и поведения вируса в организме хозяина. В последнее время получены данные о внепеченочных участках репликации HCV, в том числе в головном мозге.

Целью работы является обзор и систематизация новейших данных литературы, посвященных развитию современных представлений о влиянии HCV на головной мозг и индуцированных вирусом морфологических изменениях в ЦНС.

Вирус гепатита С относится к семейству *Flaviviridae* и характеризуется однонитевым РНК-геномом. В эту же группу, как известно, входят несколько вирусов, обладающих выраженным нейротропизмом, в том числе вирус денге и вирус желтой лихорадки. HCV является, в первую очередь, гепатотропным вирусом, однако в литературе имеются отдельные данные о том, что он может являться непосредственной причиной различных расстройств в центральной и периферической нервной системе. В частности, с HCV связывают такие поражения нервной системы, как периферическая нейропатия, прогрессирующий энцефаломиелит, лейкоэнцефалит, церебральная ишемия и др. Это согласуется с полученными в последнее время данными об участках экстрапеченочной репликации HCV, в том числе в ткани головного мозга [2, 3].

К настоящему времени сформирована концепция проникновения HCV в головной мозг, включающая в себя два основных пути: проникновение вируса со спинномозговой жидкостью в перивентрикулярной зоне вследствие особенностей гематоэнцефалического барьера этой области и проникновение по механизму «тройного коня». При этом вирус проникает в головной мозг в моноцитах, происходящих из костного мозга, которые по современным представлениям в дальнейшем трансформируются в клетки микроглии, что и обуславливает вторичное распространение HCV в головном мозге [3, 4].

По современным данным, молекулярно-генетическими методами установлены разные генетические линии (квазивиды) HCV, возникающие за счет точечных мутаций вирусного гена внутририбосомального проникновения (internal ribosomal entry site, IRES). Квазивиды, определяющиеся в печени и очагах экстрапеченочной репликации, различаются скоростью и эффективностью трансляции вирусных белков. Это позволило выдвинуть гипотезу компарментализации: эволюции тканеспецифичных популяций HCV, которая предполагает репликацию разных квазивидов в отдельных компартаментах, что, с одной стороны, является постоянным источником реинфекции, а с другой — приспособительной реакцией, исключая подавление репликации квазивидов доминирующей линией HCV в печени [2, 3].

Неврологические проявления HCV (слабость, депрессия, когнитивные расстройства) традиционно определялись общим термином «печеночная энцефалопатия». Однако взгляд на этот вопрос значительно изменился за последнее время. Так, методом магнитно-резонансной спектроскопии при HCV-инфекции были обнаружены существенные изменения метаболизма головного мозга, особенно в области базальных ганглиев, за счет повышения отношения холин/креатин, что, по мнению исследователей, в известной степени обуславливает характерные неврологические проявления последней. Также согласно данным литературы, при HCV-инфекции в мозге отмечается повышение синтеза клетками микроглии стимулирующих аминокислотных медиаторов, увеличение количества нейротоксинов, в том числе NO, повышается апоптоз нейронов [2–8].

Основными морфологическими проявлениями хронической HCV-инфекции в головном мозге являются васкулит (проявляющийся в форме смешанной криоглобулинемии и панваскулита) и фокальная демиелинизация. При этом классический панваскулит, развивающийся в ткани головного мозга, характеризуется поражением сосудов среднего и мелкого калибра, полиморфноклеточным (моноцитарным и полинуклеарным) воспалительным инфильтратом, очагами некроза сосудистой стенки. Смешанная криоглобулинемия соответственно протекает с поражением сосудов мелкого калибра без некротических изменений и характеризуется преимущественно мононуклеарным характером инфильтрата. С этим же типом васкулита связывают очаги иммунного воспаления с периваскулярным накоплением иммунных комплексов и компонентов комплемента, что способствует развитию отека ткани мозга и нарушению кровообращения. Демиелинизация при хронической HCV-инфекции имеет распространенный характер (обнаруживается в

лобных, теменных, височных, затылочных долей и спинном мозге) и проявляется мелкофокальными поражениями наряду с участками сохранного миелина (особенно в периваскулярной зоне) и относительной сохранностью аксонов.

Однако на данный момент остается неясным, вызываются ли вышеуказанные поражения непосредственным влиянием вируса на клетки мозга либо возникают в результате индуцированных им иммунных и метаболических нарушений ЦНС. Также предстоит выяснить их связь с клиническими (неврологическими) проявлениями хронической HCV-инфекции [6, 7, 9].

Заключение

Таким образом, изучение влияния HCV-инфекции на головной мозг находится на данный момент на начальном этапе и нуждается в дальнейшем осмыслении. В связи с этим чрезвычайно актуальными для понимания глубинных механизмов воздействия HCV на ткань мозга представляются дальнейшие исследования с использованием комплексных иммуногистохимических и морфометрических методик, тем более, что данные литературы по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. Комплексный морфологический подход к оценке клеточных и тканевых реакций ЦНС при HCV-инфекции, очевидно, позволит выделить особенности влияния HCV на ЦНС, что, с

одной стороны, может быть использовано при дальнейших исследованиях, а с другой — позволит предполагать некоторую «нозологическую самостоятельность» поражения ЦНС при HCV-инфекции [10].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The changing epidemiology of Hepatitis C virus infection in Europe / Juan I. Esteban [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 148–162.
2. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants. / Forton D. M [et al.] // *Journal of Virology*. — 2004. — Vol. 78(10). — P. 5170–5183.
3. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. / M. J. Radkowski [et al.] // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76. — P. 600–608.
4. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus / D. M Forton [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 358. — P. 38–39.
5. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection / D. M. Forton [et al.] // *J. Viral Hepat.* — 2003. — Vol. 10. — P. 81–86.
6. Fulminant central nervous system demyelination associated with interferon- α therapy and hepatitis C infection / R. Höfberger [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2007. — Vol. 13. — P. 1100–1106.
7. Leucoencephalopathy as rare complication of hepatitis C infection / R. Buccoliero [et al.] // *Neurol. Science*. — 2006. — Vol. 27. — P. 360–363.
8. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection / L. Kramer [et al.] // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 349–354.
9. Brain hemorrhage as a complication of chronic hepatitis C virus related vasculitis / M. Elena Erro Aguirre [et al.] // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255. — P. 944–945.
10. Недзьведь, Г. К. О нозологической самостоятельности рассеянного склероза / Г. К. Недзьведь, М. К. Недзьведь // *Нейроиммунология*. — 2003. — Т. 1–2. — С. 103–104.

Поступила 18.11.2009

УДК 616.727.2–001–08

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

В. И. Николаев¹, Г. В. Дивович², В. Я. Латышева¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская областная клиническая больница

Повреждения плечевого сустава и их последствия являются распространенной патологией, так как встречаются у 1/5 части населения, половина из которых — лица трудоспособного возраста. Это приводит к значительным трудовым потерям и нарушению качества жизни пациентов. Сложность строения плечевого сустава вызывает определенные трудности в диагностике и лечении данной категории больных. Существующие традиционные методы лечения включают определенный срок жесткой иммобилизации и последующую длительную реабилитацию. Работа направлена на изучение методов реабилитации с целью нахождения вариантов иммобилизации руки, позволяющих начать движения в плечевом суставе уже в период обездвиживания с использованием новых технологий и элементов эрготерапии.

Ключевые слова: повреждения плечевого сустава, иммобилизация, реабилитация, эрготерапия.

REGENERATIVE TREATMENT OF TRAUMAS OF THE HUMERAL JOINT

V. I. Nikolaev¹, G. V. Divovich², V. J. Latysheva¹

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Hospital

Damages of a humeral joint and their consequence are the widespread pathology as meet at 1/5 parts of the population, half from which — persons of able-bodied age. It results to significant work-loss and to infringement of quality of a life of patients. Complexity of a structure of humeral joint causes the certain difficulties in diagnostics and treatment of the given category of patients. Existing traditional methods of treatment include the certain term rigid immobilization and the subsequent long rehabilitation. Work is directed on studying of methods of rehabilitation with the purpose of a finding of variants immobilization the hands, allowing to begin movements in a humeral joint already during the period plaster fixation with use of new technologies and elements of ergotherapy.

Key words: damages of a humeral joint, immobilization, rehabilitation, ergotherapy.

Боль и ограничение объема движений в плечевом суставе как результат травм плечевого пояса и плеча представляют собой достаточно изученную проблему, но дискуссионную и нерешенную в связи с тем, что имеются трудности диагностики пораженных структур, частый переход в хроническое течение со стойким болевым синдромом, недостаточно эффективными методами лечения [9, 17].

Распространенность данной патологии составляет до 4–7 % в популяции и увеличивается с возрастом (от 3–4 % в возрастной группе 40–44 года до 15–20 % среди 60–70-летних). Упорное и длительное течение болевого синдрома и стойкое сохранение контрактур плечевого сустава заставляют пациентов обращаться к смежным специалистам (ревматологам, неврологам, ортопедам, реабилитологам, мануальным терапевтам и др.) [6, 20].

При травмах плечевого сустава отмечаются значительные трудовые потери и частый выход на инвалидность, что определяет актуальность, научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы.

Нарушение функции руки значительно влияет на основные категории жизнедеятельности (самообслуживание, трудоспособность) и снижает качество жизни больных [12].

Трудности диагностики и лечения травм плечевого пояса обусловлены полиморфизмом причин развития патологического процесса и особенностями строения плечевого сустава [4, 10].

Ведущими причинами болей и контрактур являются [4, 5, 23]:

- травматические поражения (вывихи, переломы, нестабильность, рубцовые послеожоговые изменения сустава) и заболевания костей (опухоли, остеомиелиты);
- патология мышц и сухожилий вращательной манжеты плеча (ВМП), миофасциальные контрактуры, теносиновиты, околосуставные бурситы, адгезивные капсулиты;
- изменения сочленяющихся поверхностей (артриты, артрозы, артропатии);
- неврогенная патология (радикулопатии С4–С5, шейно-плечевая плексопатия, компрессионно-ишемические невропатии, цервикальная миелопатия, синдром верхней апертуры грудной клетки), что проявляется комплексным регионарным болевым синдромом;

Перечисленные заболевания подвергаются различным видам лечения как консервативным (в основном, медикаментозным), так и хирургическим [7, 11, 14]. В литературе основное внимание уделяется разработке методов хирургического лечения либо исследуются эффекты воздействия различных факторов физиотерапии [1, 13, 18]. Вместе с тем вопросам восстановительного лечения данного контин-

гента больных уделяют недостаточное внимание, несмотря на то, что дисфункция плечевого сустава значительно снижает качество жизни пациентов, 50 % из которых являются лицами трудоспособного возраста [19, 21].

Целью работы является анализ научных исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных методам восстановительного лечения больных с травмой плечевого сустава.

В результате травматических поражений плечевого пояса и верхней трети плеча выделяют две группы пациентов:

- подлежащие консервативному лечению (стабильные несмещенные переломы, неосложненные вывихи, частичные разрывы связочного аппарата, ушибы);
- с показаниями для оперативного лечения (нестабильные смещенные переломы, осложненные и невправимые вывихи, полные или почти полные разрывы связочного аппарата).

Первой группе пациентов по классической схеме накладывается, как правило, жесткая гипсовая иммобилизация в виде лонгеты или повязки Дезо (рука в редких случаях отводится от туловища) сроком на 3–4 недели с последующей длительной разработкой движений в плечевом суставе. Большинство этих пациентов после стационарного лечения направляются на амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации [9, 27]. Недостатком лечения этой группы больных является:

- длительное ограничение функции руки, что снижает в значительной степени ее участие в выполнении одной из основных категорий жизнедеятельности — самообслуживания;
- повышение сроков нетрудоспособности;
- возможный исход — потеря профессиональной деятельности, особенно при выполнении работы с физической нагрузкой;
- ухудшение качества жизни пациентов.

Второй группе выполняются оперативные пособия различной сложности, после чего также применяется жесткая гипсовая иммобилизация на 4–6 недель с последующим амбулаторным лечением. В стационаре больные этой группы проходят курс изометрической гимнастики и физиотерапевтическое восстановительное лечение. Далее после выписки и снятия иммобилизации амбулаторно длительно осуществляется восстановление функции плечевого сустава [2, 3].

Наиболее часто при травмах плечевого сустава применяют повязку Дезо, которая не всегда способствует восстановлению движений в суставе.

Установлено, что при наличии *гемартроза* плечевого сустава, который сопровождает практически все травмы данной области, кровь скапливается в кармане Риделя, то есть в подмышечном мешке капсулы плечевого сустава. При раз-

витии слипчивого процесса (в классической повязке Дезо для этого имеются все предпосылки) расправить карман Риделя невозможно, вследствие чего формируется приводящая контрактура плечевого сустава. Для предупреждения ее развития в процессе иммобилизации необходимо держать капсулу плечевого сустава в расправленном виде, то есть рука должна быть, как минимум, отведена от туловища на 25–30° [15].

При *вывихах* в большинстве случаев руку также следует фиксировать в положении отведения и наружной ротации, что не обеспечивается классической повязкой Дезо [9].

При *повреждении вращательной манжеты плеча* проводят иммобилизацию руки в положении «голосования» (отведение на 75–90° с наружной ротацией). В повязке Дезо это неосуществимо. В связи с этим применяют различные способы жесткой иммобилизации в виде шин Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО), мостовидных повязок, ортезов и др. [1, 16].

При *осложненных повреждениях (сосудисто-нервных дистензиях)* иммобилизацию осуществляют в положении отведения до 45°, а повязка Дезо это также не обеспечивает [4].

Вместе с тем следует отметить, что в реабилитационном процессе наиболее важным является проведение пассивно-активных движений в плечевом суставе до окончания сроков иммобилизации, что невозможно при использовании жестких повязок [8, 24].

Для плечевого пояса и плеча разработано множество повязок и приспособлений. История создания этих приспособлений корнями уходит в богатый опыт лечения поврежденных руки. Создавались различные мягкотканые и лубковые деревянные повязки, кроватки, ортезные повязки. В процессе развития медицины сформировался целый раздел хирургии — десмургия. Несомненным достижением этой науки явились разработки таких повязок, как повязки Дезо, Вельпо, гипсово-шинные, шарнирные и функциональные повязки, вытягивающие шины и аппараты типа Holz, Шеде, ЦИТО, Artroswing, Artromot и др. [8, 15].

Сегодня ставится вопрос об альтернативе применения гипсовых повязок — созданию поддерживающих и укрепляющих аппаратов, отводящих шин, функциональных повязок и бандажей. Эти инновационные методы реабилитации получили название «продолженное пассивное действие» — СРМ-терапия (Continuous Passive Motion). Суть метода сводится к разработке сустава посредством «пассивного действия». «Пассивное действие» — это движение, совершаемое с помощью специального аппарата и не требующее активного сокращения околосуставных мышц. Этот метод позволяет сохранить травми-

рованный сустав подвижным, не заставляя ощущать боль и дискомфорт [22, 26].

Большой популярностью во всем мире пользуется немецкая ортопедическая продукция: шины и бандажи ARTROMAXX, шины SAS, SAK, medi SLK, фиксаторы и повязки ORLETT, абдукционные подушки OPTIO MEDI, разгружающие повязки, фиксаторы и тугоры ORTEX и др. [16, 22, 24].

В комплексе мероприятий, направленных на нормализацию функции травмированной конечности (плечевого сустава), существенное место занимают восстановительные методы лечения — физиотерапия и ЛФК. Характер ЛФК и выполнение конкретного комплекса упражнений и процедур зависит от времени, прошедшего с момента травмы. Как правило, консервативное лечение состоит из трех периодов:

- периода фиксации конечности — от момента травмы до снятия иммобилизации. Включает физиотерапевтическое лечение (электрофорез с йодистым калием и новокаином, магнитотерапия с целью обезболивания и снятия отека) [27];

- раннего восстановительного периода — от момента снятия фиксатора до появления отчетливых активных движений в плечевом суставе. Назначается электрофорез с дибазолом, прозеринном, фонофорез лидазы, ИРТ, вибромассаж (улучшение эластичности тканей, коррекция невралгических нарушений) [28];

- позднего восстановительного периода — от появления отчетливых активных движений в плечевом суставе до восстановления его функции. Из физических факторов назначается электростимуляция мышц синусоидальными модулированными токами (СМТ) или диадинамическими токами (ДДТ) в режиме синкопа, массаж, грязелечение (парафино-озокеритовые аппликации), гидротерапия [25, 28].

Для первого периода характерна общеукрепляющая гимнастика: дыхательные упражнения, учебно-тренировочная изометрическая гимнастика для мышц больной конечности, активная работа кистью травмированной конечности, активные движения здоровой конечностью [27].

Во втором периоде активизируется работа травмированной рукой, добавляются движения в «освободившихся» локтевом и плечевом суставах, движения с малыми грузами (гантели) [18].

В третьем периоде на фоне достигнутого добавляются элементы механотерапии: мяч, гимнастическая стенка, пилящие, режущие, ротационные движения и т. д. [21].

Миленин О. Н. и Арьков В. В. указывают на необходимость иммобилизации руки на 3–6 недель в специальной шине в положении отведения и наружной ротации после оперативного лечения разрыва суставной губы [23]. При этом несколько раз в день шину можно сни-

мать для выполнения направленных на увеличение силы и объема движений. Они рекомендуют выполнение активных упражнений ЛФК в период иммобилизации.

При проведении комплексов ЛФК принято соблюдать следующие принципы [25]:

- строгую последовательность реабилитационных мероприятий: восстановление функций мышц и нервных структур должны последовательно проходить этапы, наблюдаемые в онтогенезе;
- постепенность, при этом усилия при реабилитации должны соизмеряться с состоянием больного и увеличиваться в соответствии с улучшением состояния;
- комплексность — использование механических, физиотерапевтических, фармакологических воздействий вместе с изменением биоритма и диеты;
- адекватное наращивание мышечной массы, при этом кровообращение и транспорт питательных веществ переориентируются в сторону наиболее тренируемых сегментов;
- принцип взаимосвязи структуры и функции — чем активнее идет процесс восстановления функций, тем быстрее протекают регенеративные процессы во всех тканях и органах;
- фактор замены — при необратимых изменениях в каком-либо отделе организма стимулируются компенсаторные возможности всего организма так, чтобы другие отделы взяли на себя функцию утраченного.

В работах по реабилитации после повреждений руки основное внимание уделяется комплексам упражнений для суставов верхней конечности [18, 19, 28]. При современном подходе к проблеме многие авторы на фоне классических методик ЛФК уделяют особое внимание применению аппаратных тренажеров типа Gyrotonic® и АРТРОМОТ [16, 21].

Разработки Белорусского государственного университета физической культуры с Белорусским государственным медицинским университетом включают использование методик мануальной терапии контрактур плечевого сустава на стационарном этапе медицинской реабилитации [28].

Важная роль в восстановлении функции плечевого сустава отводится эрготерапии. Как самостоятельная область медицины эрготерапия формировалась в Англии, Франции и США еще со времен первой и второй мировой войны, когда появилась целая когорта инвалидов трудоспособного возраста, которым нужно было помочь приспособиться жить в новом состоянии.

Эрготерапия — раздел клинической медицины, изучающий методы и средства, направленные на восстановление двигательной активности лиц с ограниченными возможностями. Она основывается на научно доказанном факте, что целенаправленная, имеющая для человека

смысл деятельность помогает улучшить его функциональные возможности (двигательные, эмоциональные, когнитивные и психические).

Цель эрготерапии — максимально возможное восстановление способности человека к самостоятельной жизни (самообслуживанию, продуктивной деятельности, отдыху) независимо от того, какие у него есть нарушения, ограничения жизнедеятельности или ограничения участия в жизни общества.

В эрготерапии применяется холистический подход к человеку (whole — целое), то есть исцеление рассматривается в комплексе: психическое, физическое состояние отдельного человека, а также социальная среда, где он пребывает, которые влияют на качество жизни [30].

Отличительной чертой эрготерапии является ее междисциплинарность. Она объединяет знания медицины, социальной педагогики, психологии, социологии, биомеханики, эргономики и других специальностей, направляя их на максимально возможное восстановление, компенсацию или формирование способности пациента к независимой жизни. Активность пациента является основным средством и целью эрготерапии. Эрготерапевт проводит коррекцию навыков пациента в самообслуживании, продуктивной и рекреационной деятельности, подвижности и передвижении. Как метод терапии в эрготерапевтической практике используется целенаправленная осмысленная жизнедеятельность пациента, а методом оценки возможностей пациента выступает наблюдение за выполнением им задач повседневной жизни [30]. Занятость в эрготерапии принято подразделять на повседневную активность, работу и продуктивную деятельность, досуг: личную гигиену, прием пищи и медикаментов, функциональное общение, мобильность, удовлетворение сексуальных потребностей, работу, продуктивную деятельность и др. [19].

Эрготерапия назначается пациентам всех возрастных групп с патологическими симптомами в области различных специальностей медицины, в системе санаторно-курортного лечения и т. д. Лечение методом эрготерапии в ортопедии-травматологии включает:

- упражнения на восполнение подвижности, мышечной активности, чувствительности, выносливости, способности выдерживать нагрузку;
- тренировку бытовых навыков в целях сохранения индивидуальной самостоятельности и самообслуживания в области личной гигиены, в быту и на работе;
- консультирование и тренировку по поддержанию сохранности сустава и объема его движений;
- закаливание ампутационной культы и тренировку хождения на протезах;
- изготовление специальных шин и лубков для запястья и руки выше кисти;

• консультирование и в случае необходимости изготовление соответствующих вспомогательных средств, а также изменение бытового и трудового окружения [30].

С целью обезболивания при острых, нередко и хронических процессах в плечевом суставе применяют различные виды анальгетиков и противовоспалительных препаратов (метамизол, антипиретики, ибупрофен, индометацин, нимесулид и др.) и седативные средства (ксанакс, глицин, новопассит и др.) [29].

Для улучшения процессов реваскуляризации назначают различные сосудистые и реологические препараты (кавинтон, циннаризин, пентоксифиллин, трентал, анавенол, реополиглюкин, антиоксиданты и др.) [5].

С целью быстреего восстановления поврежденных невралных структур рекомендуют препараты, улучшающие синаптическую передачу (прозерин, убретид, нейромидин и др.) [10].

Для лечения часто возникающих нейроdistрофических процессов используют нестероидные анаболические гормоны (ретаболил), витаминотерапию и общеукрепляющие препараты (ФиБС, стекловидное тело, гумизоль, алоэ, настойка элеутерококка, препараты пчелиного и змеиного яда и др.), а также активаторы биоэнергетического метаболизма (АТФ, рибоксин и др.) [12].

В период активной разработки движений проводят новокаиновые и кокаиневые блокады болевых зон [5], применяют гиалуронидазоактивные препараты (лидаза, ронидаза, лекозим).

Широко применяется подкожная и внутрисуставная оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация и криотерапия [14].

Таким образом, для более успешного лечения описываемой патологии необходимо учитывать, что при различных травмах плеча и плечевого пояса иммобилизацию следует осуществлять не в одной позиции, присущей гипсовым лонгетным повязкам и повязкам типа Дезо (плечо прижато к туловищу, предплечье к животу с гигиеническим валиком в подмышечной области). Требуется разработка и внедрение новой, более усовершенствованной программы восстановительного лечения для более ранней реабилитации функции плечевого сустава, что будет способствовать снижению трудопотерь и улучшению качества жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аскерко, Э. А. Реабилитация больных после реконструктивных операций на плечевом суставе: инструкция по применению рег. № 004-0106 / Э. А. Аскерко; разраб. Витеб. мед. ун-т. — Мн., 2007.
2. Новый подход к оперативному лечению переломов хирургической шейки плеча / Н. Д. Батпенев [и др.] // Травм. и орт. России. — 2006. — № 2(40). — С. 34–35.
3. Безгодков, Ю. А. Оперативное лечение переломов проксимального отдела плечевой кости / Ю. А. Безгодков, С. Чандрашекар, Д. В. Приютц // Травм. и орт. России. — 2006. — № 2(40). — С. 41–42.
4. Белоенко, Е. Д. Механизмы нервно-мышечных и сосудистых изменений у больных при нарушении движений в плечевом

суставе / Е. Д. Белоенко // Вест. Нац. акад. наук Беларуси — сер. Мед.-бiолаг. науки. — 2003. — № 4. — С. 18–23.

5. Воронович, И. П. Диагностика и минимально инвазивный метод лечения дегенеративно-дистрофических поражений плечевого сустава / И. П. Воронович // Мед. нов. — 2005. — № 5. — С. 17–22.

6. Грохольский, В. Н. Хирургическое лечение переломов и переломо-вывихов проксимального сегмента плечевой кости (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22— травм. и орт. / В. Н. Грохольский; Якут. гос. ун-т. — Якутск, 2006. — 27 с.

7. Дмитриев, Д. Г. Дистракция рубцов при послеожоговых контрактурах плечевого сустава / Д. Г. Дмитриев, Г. И. Дмитриев // Вест. травм. и орт. — 2006. — № 4. — С. 77–78.

8. Зеeman, М. Техника наложения повязок (пер. с чешского) / М. Зеeman. — СПб: Питер, 1994. — С. 208.

9. Современный взгляд на лечение больных с травматическим вывихом плеча / В. А. Неверов [и др.] // Вест. хир. — 2007. — № 2. — С. 51–54.

10. Никифоров, А. С. Плече-лопаточный болевой синдром: современные подходы к диагностике и лечению / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // Рус. мед. журн.: ревматология. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 621–626.

11. Папашвили, Л. Д. Остеосинтез проксимального отдела плечевой кости пластинами с угловой стабильностью / Л. Д. Папашвили // Материалы Всерос. конф. студентов и молодых ученых «Пироговские чтения». — Вестник Рос. мед. ун-та. — 2008. — № 2/61. — С. 382.

12. Солоха, О. А. Диагностика и лечение синдрома плече-лопаточной периаартропатии / О. А. Солоха, Н. Н. Яхно // Невр. журн. — 2006. — № 1. — С. 26–31.

13. Фолькер, З. Восстановительное лечение после эндопротезирования плечевого сустава (пер. с немецкого) / З. Фолькер, Ф. Диме // Леч. физ-ра и спорт. мед. — 2009. — № 3/63. — С. 47–51.

14. Цыкунов, М. Б. Комплексное применение криотерапии в системе реабилитационных мероприятий при посттравматических контрактурах плечевого сустава / М. Б. Цыкунов // Мед. помощь. — 2004. — № 4. — С. 20–24

15. Lorenz, Böhler. Technik der Knochenbruchbehandlung: в 2 т. / Verlag von Wilhelm Maudrich, 1938. — 6-е изд. — Т. 1, 2.

16. «Орто-С» (усиленный ортопедический центр Орто-С) ортопедические пособия для суставов — лечебно-профилактическая линия [электронный ресурс] / Раздел: плечевой сустав. — Режим доступа: <http://www.orto-s.ru/catalogue/?id=0>. — Дата доступа: 18.09.2009.

17. MosMedClinic.ru [электронный ресурс] / А. Е. Лоскутов. Наш опыт оперативного лечения переломов и переломо-вывихов проксимального отдела плечевой кости / А. Е. Лоскутов, В. Н. Томилин (Днепропетр. мед. акад.) // Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участ., Москва, 11 апреля 2003 г. — Режим доступа: <http://www.mailto.mosmedclinic.ru>. — Дата доступа: 18.09.09.

18. Медицинская книга на www.medbook.net.ru; медицинская книга в «Гарант-Информ» [электронный ресурс] / С. Н. Попов. Физическая реабилитация (1,62 Мб) / С. Н. Попов, 2005. — С. 608. — Режим доступа: <http://www.medbook.net.ru/49.shtml>. — Дата доступа: 18.09.2009.

19. Mityrener.com [электронный ресурс] / Е. В. Андрианова. Комплексная реабилитация при вывихах плечевого сустава у спортсменов / Е. В. Андрианова. — Режим доступа: <http://mityrener.com/index.php>. — Дата доступа: 18.09.2009.

20. AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeon) National institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) [электронный ресурс] / PDF version. Publication Date: May 2001. — Revised March 2006. Раздел Shoulder Problems. — Режим доступа: <http://orthoinfo.aaos.org/menus/orthopaedics.cfm>. — Дата доступа 20.09.2009.

21. Expodata.ru [электронный ресурс] / К. В. Лядов. Возможности восстановления подвижности плечевого сустава при его тугоподвижности с применением новых технологий / К. В. Лядов, М. Р. Макарова, Н. И. Шишкин (Нац. мед.-хир. центр им. Н. И. Пирогова, Москва) // II Междунар. конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация» 20–21 сент. 2005 г., Москва. — Режим доступа: <http://expodata.ru/>. — Дата доступа: 18.09.2009.

22. Medi (Германия) [электронный ресурс] / Изделия для плечевого сустава. — Режим доступа: <http://www.steportho.ru/section48/>. — Дата доступа: 18.09.2009.

23. Mountain.RU 1999-2008 [электронный ресурс] / О. Н. Миленин. Нестабильность и привычный вывих плечевого сустава / О. Н. Миленин. — Режим доступа: <http://www.mountain.ru/>. — Дата доступа: 18.09.2009.

24. Ortos2005-2008 [электронный ресурс] / Фиксаторы и ограничители суставов ORLETT (Германия),ОРТЮО(Литва).— Режим доступа: <http://www.ortos.by/>. — Дата доступа: 22.09.2009.

25. Paralife 2001–2009 [электронный ресурс] / В. А. Качесов. Основы интенсивной самореабилитации / В. А. Качесов // Медицина: изд. группа БДЦ-ПРЕСС 2007 (HTML документ Paralife2001-2009).— Режим доступа: <http://paralife.narod.ru/1adaptation/kachesov/2007/contents.htm>. — Дата доступа: 18.09.2009.

26. TECH2U, 2007–2009.Ортопедические средства: корсеты, бандажи, пояса [электронный ресурс] / Раздел: плечевой сустав (medmagazin.ru, ortomed.ru). — Режим доступа: http://tech2u.ru/catalog/?categories_ID=437. — Дата доступа: 18.09.2009.

27. ЛитРес Design by VR [электронный ресурс] /А. Иванов, Д. Шаров. Реабилитация после переломов и травм. — Медицина (378kb), онлайн в библиотечке Bookz.ru, Литпортал, OCR Альдебаран. — Режим доступа: <http://www.litres.ru/pages/>. — Дата доступа: 18.09.2009.

28. ЦОБ по ФКиС, 2001 (Центральная отраслевая библиотека по физической культуре и спорту) [электронный ресурс] / Н. В. Манак. Практические аспекты применения методики мануальной разработки постиммобилизационных контрактур плечевого сустава у пациентов, находящихся на стационарном этапе реабилитации (Бел. ун-т физич. культ.) / Н. В. Манак //печать 18.03.2008.— Режим доступа: <http://lib.sportedu.ru/index.htm>. — Дата доступа: 18.09.2009.

29. Dr Jose De Andros, Spain. Лечение послеоперационной боли качественная клиническая практика. Общие рекомендации и принципы успешного лечения боли [электронный ресурс] / Dr Jose De Andros [et al.] (перевод и ред. проф. А. М. Овечкина) // изд. комп. Астра Зенека. — С.55. — Режим доступа:<http://www.esraeurope.org>; <http://www.postoppain.org>. — Дата доступа: 18.11.2009.

30. Kved.ru [электронный ресурс] / Роль эрготерапии в системе санаторно-курортного лечения. — Режим доступа: <http://www.kved.ru/php/content.php?id=476>. — Дата доступа: 20.12.2009.

Поступила 09.02.2010

УДК 616.329-002.828:616.98.578.828НП

КАНДИДОЗ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Т. М. Михед, Е. Л. Красавцев, Д. Д. Редько

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена структура грибковых патогенов слизистой ротовой полости у ВИЧ-инфицированных с клиникой орофарингеального кандидоза. В большинстве случаев, развитие инфекции обусловлено монокультурами *C. albicans* (82 %). Факт выявления или отсутствия роста грибковых патогенов не зависел от показателей иммунной системы. Достоверно отличалось количество выявляемых грибов у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным иммунологическим статусом. Флуконазол-резистентный орофарингеальный кандидоз был выявлен в 38,4 % случаев. К амфотерицину В были чувствительны все выделенные грибковые патогены в обследованной группе пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, кандидоз.

CANDIDOSIS OF MUCOUS MEMBRANES OF ORAL CAVITY OF THE HIV-INFECTED

T. M. Mihed, E. L. Krasavtsev, D. D. Redko

Gomel State Medical University

The article presents the structure of fungal agents of mucous membranes of oral cavity of the HIV-infected. The majority of infection is caused by *Candida albicans* (82 %). The fact of revealing of or absence of growth of fungi did not depend on the indicators of the immune status. The quantity of fungi of the HIV-infected with various immune status was definitely different. Fluconazole-refractory oropharyngeal candidosis revealed in 38,4 % of HIV-infected patients. Amphotericin B is effective among patients with oropharyngeal candidosis.

Key words: HIV-infection, AIDS, candidosis.

Микозы относят к числу наиболее часто регистрируемых заболеваний как на ранних, так и на поздних стадиях у больных ВИЧ-инфекцией. Системные и поверхностные микозы, вызванные дрожжевыми грибами и, в частности, рода *Candida*, являются наиболее распространенной формой грибковых инфекций. Грибы рода *Candida* могут вызывать целый ряд инфекционных поражений — от локального поражения слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни диссеминированных инфекционных процессов с обширным поражением внутренних органов и систем, требующих проведения диагностических и медикаментозных мероприятий. Особую значимость в последние годы приобретает раннее выявление

заболевания и проведение терапии микозов при ВИЧ-инфекции, при которой кандидоз нередко является маркером заболевания [1, 2].

Представители рода *Candida* относятся к дрожжевым грибам, впервые они выделены из поражений ротовой полости Лангенбеком в 1839 году. В конце XIX – начале XX веков кандидозы встречались сравнительно редко. Кандидоз полости рта — одна из самых частых грибковых инфекций (развивается у 40–60 % больных) [2]. Из всех видов *Candida* у больных ВИЧ-инфекцией чаще выделяют *C. albicans* (60–90 %), но возможны и другие виды (*C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* и др.). Нередко обнаруживают более двух видов возбудителей. Различают псевдомембраноз-

ный, атрофический, хронический гиперпластический кандидоз, а также ангулярный хейлит (которые вызывают чаще *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. rubra*, *C. famata*) [3].

Ангулярный хейлит (рисунок 1) проявляется как эритема или растрескивание углов губ. Он может возникать вместе с атрофическим кандидозом и псевдомембранозным кандидозом или отдельно от них; без лечения болезнь продолжается чрезвычайно долго.

Атрофический кандидоз, вероятно, реже всего и ошибочнее всего диагностируемое проявление ВИЧ в полости рта. Заболевание проявляется как красное, плоское, едва различимое повреждение дорсальной поверхности языка или твердого либо мягкого неба. Повреждение может принимать «зеркальную» форму: если оно имеется на языке, необходимо об-

следовать небо на предмет наличия такого же повреждения, и наоборот (рисунок 2).

Данное заболевание имеет четкие симптомы: пациенты жалуются на жжение во рту, чаще всего при приеме соленой или острой пищи и употреблении кислых напитков. Клинический диагноз основывается на внешнем виде повреждения, а также истории болезни пациента и его вирусологическом статусе.

Псевдомембранозный кандидоз проявляется в форме мягких, белых, творожистых бляшек на слизистой оболочке щек, языке или иных слизистых поверхностях. Эти бляшки легко снимаются шпателем, при этом они обычно оставляют на пораженной поверхности красные или кровоточащие пятна (рисунок 3). Налет состоит из десквамированного эпителия, кератина, фибрина, остатков пищи, нитей мицелия, бактерий [4].



Рисунок 1 — Ангулярный хейлит



Рисунок 2 — Атрофический кандидоз



Рисунок 3 — Псевдомембранозный кандидоз

Эта форма кандидоза встречается у 83,3% больных ВИЧ-инфекцией.

Значительно реже встречается хронический гиперпластический кандидоз, напоминающий лейкоплакию курильщиков; элементы располагаются на слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба с обеих сторон [3].

Целью исследования явилось изучение структуры грибковых патогенов у ВИЧ-инфицированных, находящихся под наблюдением в консультативно-диспансерном кабинете по ВИЧ/СПИДу в учреждении «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», и у ВИЧ-инфицированных пациенток, находящихся в местах лишения свободы, имеющих клинические проявления орофарингеального кандидоза.

Материал и метод исследования

Было обследовано 100 пациентов, находящихся под наблюдением в консультативно-диспансерном кабинете (далее КДК) по ВИЧ/СПИДу в учреждении «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (далее УГОИКБ), не получающих антиретровирусную терапию (далее — АРТ), и 20 пациенток, находящихся в местах лишения свободы (далее МЛС), имеющих клинические проявления орофарингеального кандидоза.

Иммунологический статус (определение CD4 клеток) определяли с помощью аппарата про-

точного цитофлюориметра FACScan, используя лизирующий раствор и иммуноклональные антитела, вирусную нагрузку, методом ПЦР в лаборатории УГОИКБ и лаборатории отдела профилактики ВИЧ/СПИД Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Микробиологические исследования у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, проводились на базе клинко-диагностической лаборатории УГОИКБ. Стерильным тампоном брались мазки с мест поражения и засеивались на среды Никерсона. Рост оценивали через 72 часа. Микробиологические исследования у пациентов, находящихся в МЛС, проводились на базе клинко-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» в 2008–2009 гг. Транспортировка осуществлялась в течение 2–3 часов в пробирке с транспортной средой Амиеса (Nema-Medica, Индия). Идентификация, определение чувствительности грибов и анализ полученных данных проводился с помощью микробиологического анализатора miniAPI фирмы bioMerieux (Франция). Для идентификации применялись планшеты (стрипы), содержащие дегидрированные биохимические субстраты (от 16 до 32 тестов). Определение чувствительности к противо-

грибковым препаратам (флюцитозину, амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу) проводилось на стрипах (АТВ FUNGUS-3) фирмы bioMerieux (Франция) в полужидкой среде, адаптированной к требованиям стандартного метода разведений Института клинических лабораторных стандартов (CLSI)-NCCLS М-44, США. Для контроля качества определения чувствительности использовались контрольные штаммы американской коллекции микроорганизмов (АТСС).

Учитывая ненормальное распределение по Колмогорову-Смирнову, статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью критерия Манна-Уитни и Фишера (методы непараметрической статистики).

Результаты и обсуждение

Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в КДК по ВИЧ/СПИДу УГОИКБ, были жителями г. Светлогорска — 36 %, г. Гомеля — 30 % и г. Жлобина — 23 %; остальные проживали в г. Речица — 2 %, г. Лельчицы — 1 %, г. Мозырь —

1 %, г. Брагин — 1 %, г. Наровля — 2 %, г. Калинковичи — 2 % и г.п. Октябрьский — 1 %.

Возраст пациентов составил $33,06 \pm 0,54$ лет. Среди них мужчин было 53 (53 %), женщин — 47 (47 %). Больные были аттестованы с 1994 по 2009 гг. У всех обследованных больных преобладал парентеральный путь инфицирования (рисунок 4).

У 82 % больных была выделена *S.albicans*, в 3 % случаев выделялись *S.krusei* и в 15 % всех исследований не было роста. У большинства из данных пациентов (63,4 %) наблюдались характерные клинические признаки псевдомембранозного кандидоза, в 6,1 % случаев были выявлены признаки атрофического кандидоза. У 8,5 % обследованных пациентов наблюдалась клиническая картина ангулярного хейлита в сочетании с атрофическим или псевдомембранозным кандидозом. Анализируя полученные данные, видим, что у больных с отсутствием роста *Candida spp.* наблюдается меньшая вирусная нагрузка ($p > 0,05$), чем у больных с выявленными *Candida spp.* (таблица 1).

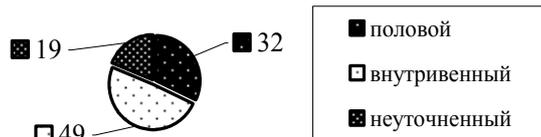


Рисунок 4 — Пути инфицирования обследованных пациентов

Таблица 1 — Параметры иммунного статуса и вирусная нагрузка у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, с обнаруженными *Candida spp.* и их отсутствием

Микроорганизмы	% CD4 клеток	Количество CD4 клеток в мкл	Вирусная нагрузка
<i>Candida spp.</i> обнаружена, n = 85	$19,89 \pm 1,14$, n = 75	$413,017 \pm 36,06$, n = 80	$317602,4 \pm 61025,22$, n = 51
<i>Candida spp.</i> не обнаружена, n = 15	$19,93 \pm 2,56$	$421,234 \pm 116,77$	$163941,3 \pm 80605,34$, n = 11

ВИЧ-инфицированные пациенты были разделены на две группы по количеству выявленных *S. albicans*. В первую группу вошли пациенты, у которых были обнаружены микробиоты в количестве 10^4 КОЕ /мл и выше; во вторую группу вошли пациенты с количеством

выявленных *S. albicans* 10^3 КОЕ /мл и ниже. Анализируя полученные группы пациентов, установили, что с уменьшением процента CD4 клеток и числа CD4 клеток в мкл крови статистически значимо увеличивается количество высеваемых *S. albicans* (таблица 2).

Таблица 2 — Параметры иммунного статуса у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении, с различным уровнем выявления грибковых патогенов

Микроорганизмы	% CD4 клеток	Количество CD4 клеток в мкл	Вирусная нагрузка
<i>S. albicans</i> 10^4 КОЕ /мл и выше, n = 41	$17,6 \pm 1,75^*$, n = 36	$353,1 \pm 46,8^*$, n = 38	$433211,7 \pm 119770,1$, n = 22
<i>S. albicans</i> 10^3 КОЕ /мл и ниже, n = 41	$22,57027 \pm 1,44^*$, n = 37	$491,08 \pm 55,12^*$, n = 39	$209538 \pm 51631,19$, n = 28

* $p < 0,05$

Классификация ВИЧ-инфекции для взрослых и подростков, предложенная центрами по контролю за болезнями (CDC) в 1993 году, является самой распространенной за рубежом и также широко применяется в нашей практике. Учитывая данную классификацию, больные были разделены на три категории по иммунологическим критериям. В первую категорию вошли больные, имеющие количество CD4 клеток более 500 клеток в мкл, во вторую — от 200 до 500 клеток в мкл и в третью — до 200 в мкл. Структура грибковых патогенов у ВИЧ-инфицированных в

различных иммунологических категориях представлена в таблице 3. По данным таблицы 2 видно, что *C. albicans* 10⁴КОЕ /мл и выше в 51,61 % случаев выявлялась в третьей иммунологической категории. В первой иммунологической категории статистически значимо чаще высевается *C. albicans* 10³КОЕ /мл и ниже, чем в третьей иммунологической категории. Развитие патологии напрямую связано с уменьшением количества CD4 клеток и увеличением вирусной нагрузки и является независимым индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Таблица 3 — Структура грибковых патогенов у ВИЧ-инфицированных в различных иммунологических категориях

Категория	<i>C. albicans</i> 10 ⁴ КОЕ / мл и выше	<i>C. albicans</i> 10 ³ КОЕ / мл и ниже	<i>C. krusei</i>	Нет роста
3 иммунологическая категория, n = 31	n = 16 51,61 %	n = 9 29,03 %*	n = 2 6,45 %	n = 4 12,91 %
2 иммунологическая категория, n = 40	n = 13 32,5 %	n = 16 40 %	n = 1 2,5 %	n = 10 25 %
1 иммунологическая категория, n = 28	n = 10 35,71 %	n = 15 53,57 %*	n = 0	n = 3 10,72 %

* p < 0,05

Было обследовано 20 пациенток из МЛС, имеющих клинические проявления орофарингеального кандидоза. Пациенты находились в МЛС от 0,3 до 3,9 лет. Средний возраст составил 32,94 ± 0,94 лет. В период проведения микробиологического мониторинга у 18 пациенток выявлено 4 различных грибковых и 3 негрибковых патогенных микроорганизма. При этом наибольший удельный вес среди всех выделенных видов грибов принадлежал *C. albicans* (65 %).

Подавляющее большинство грибковых поражений у этой категории больных ВИЧ-инфекцией было обусловлено монокультурами *C. albicans* (73,3 %). Количество высеваемых *C. albicans* у данных больных было 10⁴КОЕ/мл и выше. Количество CD4 клеток у данных пациентов было 270,77 ± 56,38 в мкл. Учитывая классификацию CDC 1993 года, в первой иммунологической категории было 9 % больных, во второй и третьей — по 45,5 % больных. У 55,5 % обследованных пациентов вирусная нагрузка была менее 500 копий, соответственно, 44,5 % пациентов имели вирусную нагрузку более 2500 копий.

В то же время важной особенностью является обнаружение в очагах и ассоциаций *C. albicans* с представителями грибковых патогенов non-*albicans* (1 случай) и негрибковых (1 случай). Негрибковые микроорганизмы (*M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*) и монокультуры non-*albicans* (*C. krusei*, *C. kefyr*, *C. curvatum*) были обнаружены, соответственно, у 4 и 3 ВИЧ-инфицированных. Не было обнаружено роста у 2 пациенток.

Применение антимикотических препаратов, в частности, флуконазола позволило бы-

стро и эффективно излечивать грибковые заболевания любой локализации у больных ВИЧ-инфекцией. Однако в связи с появлением устойчивости и отсутствием эффективных противогрибковых препаратов у этих пациентов грибковые заболевания являются одной из основных причин, отягощающих течение ВИЧ-инфекции и обуславливающих летальные исходы [1]. В частности, штаммы *C. krusei* рассматриваются как клинически резистентные к флуконазолу и их чувствительность *in vitro* к данному препарату не определяют (по рекомендациям CLSI) [5]. Кроме того, отмечают, что и виды рода *Candida*, такие как *C. glabrata*, *C. dubliniensis* или часть штаммов названных видов также резистентны к флуконазолу, а эта резистентность может быть генетически обусловленной [6]. При лечении флуконазол-резистентного кандидоза длительно и большими дозами итраконазола у пациентов могут возникнуть штаммы, резистентные к обоим азолам; при этом только 30 % флуконазол-резистентных штаммов оказались нечувствительными к итраконазолу. По другим наблюдениям, среди штаммов, резистентных к флуконазолу, не было культур, устойчивых к итраконазолу [7].

В результате проведенного нами микробиологического исследования пациентов, находившихся в МЛС, была выявлена резистентность у *C. albicans* к флуконазолу в 38,4 %, к итраконазолу — в 15,3 %, к флюцитозину — в 7,7 %. К амфотерицину В и вориконазолу были чувствительны все выделенные грибковые патогены (таблица 4).

Таблица 4 — Резистентность к антимикотикам грибковых патогенов, выделенных из очагов микотических поражений у больных ВИЧ-инфекцией

Микроорганизмы	Число резистентных штаммов					
	флуконазол		итраконазол		флюцитозин	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	5	38,4	2	15,3	1	7,7
<i>C. krusei</i>	1	100	0	—	1	100
<i>C. kefyr</i>	0	—	0	—	0	—
<i>C. cupitatum</i>	—	—	—	—	1	100

Поражения слизистых полости рта и верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных могут быть вызваны широким спектром грибковых патогенов как в ассоциациях, так и в монокультуре. Применение широкого спектра химиопрепаратов и увеличение числа диагностических и лечебных процедур у больных ВИЧ-инфекцией способствует формированию лекарственной устойчивости у классических возбудителей микозов и появлению в этиологии микозов возбудителей, резистентных к действию такого широко используемого противогрибкового препарата, как флуконазол.

Заключение

82 % грибковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, находящихся под наблюдением в консультативно-диспансерном кабинете по ВИЧ/СПИДу в УГОИКБ, были обусловлены монокультурами *C. albicans*. Показатели иммунного статуса у больных не отличались от факта выявления или отсутствия грибковых патогенов, но статистически значимо отличалось количество их выявления. С уменьшением процента CD4 клеток и числа CD4 клеток в мкл крови статистически значимо увеличивается количество высеваемых *C. albicans*.

73,3 % грибковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в МЛС, было обусловлено монокультурами *C. albicans*. Соче-

тание *C. albicans* с другими видами грибковых патогенов, а также с негрибковыми патогенами было выявлено по 1 случаю. Устойчивость к флуконазолу *C. albicans* составила 38,4 %. К амфотерицину В и вориконазолу были чувствительны все выделенные грибковые патогены. Учитывая вышеизложенное, можно сделать выводы о том, что дальнейшее активное и широкое использование флуконазола в лечении кандидоза у ВИЧ-инфицированных в МЛС малоперспективно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Особенности этиологии грибковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флуконазолу / Н. Ю. Макарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 2. — С. 33–35.
2. 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.
3. Левончук, Е. А. Кандидоз кожи и слизистых оболочек: учеб. пособие / Е. А. Левончук. — Мн., 2007. — 31 с.
4. Боровский, Е. В. Атлас заболеваний слизистой оболочки глотки и полости рта при ВИЧ-инфекции / Е. В. Боровский, Н. Ф. Данилевский. — М.: Медицина, 1981. — 455 с.
5. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола против дрожжевых грибов, выделенных у онкологических больных / Н. С. Багирова [и др.] // Сопроводительная терапия в онкологии. — 2004. — № 4. — С. 1–7.
6. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliensis* / J. P. Moran [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 7. — P. 1819–1830.
7. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis / I. D. Cartledge [et al.] // J.Clin.Pathol. — 1997. — Vol. 50, № 6. — P. 477–480.

Поступила 19.10.2009

УДК 616.12- 008.318+616.24- 008.4]:616.831- 005.4

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ ИНФАРКТА МОЗГА

О. В. Николаева

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Было обследовано 49 пациентов с инфарктом мозга. Всем больным проведено холтеровское ЭКГ-мониторирование и спирография. В 1 группу включено 25 (51 %) пациентов с атеротромботическим, во 2 группу — 24 (49 %) пациента с кардиоэмболическим инсультом. Показано, что при атеротромботическом инсульте наиболее выражены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, а при кардиоэмболическом — со стороны функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, функция внешнего дыхания, инфаркт мозга.

CARDIAC RHYTHM IMPAIRMENT AND ALTERED FUNCTION OF EXTERNAL BREATHING IN DIFFERENT SUBTYPES OF STROKE

O. V. Nikolaeva

Belarussian Medical Academy of Post-graduation Education, Minsk

49 patients with stroke were examined. Holter monitoring and research function of external breath were made in all the examinations. In the 1st group, which included 25 (51 %) patients with atherothrombotic and in the 2nd group, which included 24 (49 %) patients with cardioembolic stroke. In the first group infringements of cardiovascular system are the most expressed, and in the second one — function of external breath.

Key words: cardiac arrhythmias, function of external breath, stroke.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляют важнейшую медико-социальную проблему, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями трудопотери и первичной инвалидности.

На сегодняшний день в мире около 9 млн. человек страдают цереброваскулярными заболеваниями, основное место среди которых занимает инфаркт мозга (ИМ). Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12 % [1].

В настоящее время на долю инфарктов мозга приходится 2/3 от всех случаев инсультов. В 72 % случаев основной причиной патогенеза ИМ является патология сердца. При этом процессы изменения сосудов головного мозга и сердца во многом идентичны между собой. В частности, имеет место большая степень выраженности атеросклеротического процесса, достигающего иногда значительной степени, что определяет сходство патогенетических механизмов в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Этим и вызвана потребность в совместной и согласованной тактике ведения кардиологами и неврологами пациентов с ОНМК [2].

В последние годы широко исследуются взаимоотношения сердечно-сосудистой и нервной систем как в норме, так и при различных патологических состояниях. Это связано с внедрением в клиническую практику новейших методов (ультразвуковых и функциональных) исследования сердца и головного мозга, что позволило установить значение кардиальной патологии в возникновении и течении ОНМК.

Исследования последних лет значительно расширили и уточнили представления о взаимозависимости кардиальной патологии и церебральной гемодинамики. Так, установлено, что нарушения сердечной деятельности играют важную роль в патогенезе, течении и исходах ОНМК и в первую очередь ИМ. В свою очередь, развитие последнего

может усугублять или приводить к возникновению нарушений ритма сердечной деятельности.

Острая стадия ИМ сопровождается функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, определяющими высокую вероятность возникновения патологических изменений в сердце [3]. В острой стадии заболевания исследователями описаны также признаки церебро-кардиального синдрома, включающие наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, пароксизмы фибрилляции предсердий, нарушения атриовентрикулярной проводимости [4, 5], депрессии сегмента ST, изменение продолжительности и формы зубца T, ухудшающиеся в дальнейшем течение постинсультного периода [6]. Также была установлена корреляция между локализацией поражения головного мозга и кардиальными нарушениями [7].

Следует подчеркнуть, что не всегда можно четко дифференцировать, предшествовали ли нарушения ритма сердца и ишемия миокарда инсульту либо возникали как его осложнение. Высока распространенность и многообразие различных кардиальных нарушений при ИМ и ассоциированность одной и той же патологии как с эмболическими, так и с гемодинамическими нарушениями, что может привести к ошибочной оценке обнаруженных отклонений. При этом зачастую незначительные изменения ритма сердечной деятельности неоправданно трактуются как основная причина произошедшего цереброваскулярного события и, напротив, патогенетически значимые нарушения остаются без внимания. Кроме того, оценка идентифицированных изменений затрудняется тем, что около трети пациентов с кардиальным источником эмболии имеют другие конкурирующие причины инсульта: атеросклероз магистральных артерий головы и интракраниальных артерий, артериальную гипертонию, гемореологические нарушения [8, 9]. Ряд авторов полагают, что продолжающиеся или повторяющиеся после острой фазы инсульта нарушения ритма сердца наиболее вероятно являются отражением сердечной патологии, а не следствием нарушения мозгового кровообра-

щения [10, 11]. С другой стороны, было отмечено, что автономная кардиальная дисрегуляция может приобретать постоянный характер и служить причиной развития устойчивых аритмий при возникновении ОНМК. По этой причине более чем у 50 % пациентов нарушения ритма сердца были диагностированы в период развития ИМ [6, 12], в связи с чем для верификации этой патологии наряду с традиционными методами исследования сердца особое внимание уделяется методу длительного непрерывного наблюдения за его электрической активностью — холтеровскому мониторингованию ЭКГ.

Функциональные нарушения работы органов при развитии патологии головного мозга, по нашему мнению, не могут затрагивать лишь сердечно-сосудистую систему. Однако в исследуемой нами литературе данных о взаимосвязи ИМ и изменений функции внешнего дыхания получено не было. В связи с этим целью нашего исследования является выявление выраженности нарушений ритма сердца и изменение функции внешнего дыхания у больных в остром периоде ИМ в зависимости от генеза заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 49 пациентов в остром периоде ИМ (1–21 сутки заболевания), в исследование включали пациентов без острой патологии со стороны бронхо-легочной системы. Всем исследуемым проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее магнитно-резонансную томографию (МРТ), которая выполнялась на аппарате «General Electric» (США) напряженностью магнитного поля в 1,5 Т, или компьютерную томографию (КТ), которая выполнялась на 16-тисрезовом рентгеновском компьютерном томографе со спиральным типом сканирования («General Electric»). Спирография «CARDIOVIT AT-10» (SCHILLER, Швейцария), «MAC-1», («Унитехпром БГУ», РБ), стандартная 12-канальная электрокардиография (ЭКГ) («BIOSET 8000» HORMANN, Германия), 24-часовое 2-канальное холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ) осуществлялось с помощью кардиорегистраторов «Кр-01» («Кардиан», РБ) и «Schiller» (Швейцария), дающих возможность непрерывной регистрации сигнала.

Производился полный автоматический анализ (ХМ) с визуальным контролем любого интересующего фрагмента ЭКГ. Оценивались следующие показатели: количество наджелудочковых нарушений ритма, далее — наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) (одиночные, групповые, парные), желудочковые нарушения ритма, далее — желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) (одиночные, групповые, парные), определялось наличие фибрилляции предсердий (ФП), суправентрикулярная тахикардия (СВ тахикардия), изменение сегмента ST (элева-

ция/депрессия). При проведении стандартной ЭКГ в исследование включались: ритм, интервал RR, продолжительность зубца Р, продолжительность зубца Т, длительность интервала PQ, комплекс QRS, состояние сегмента ST. Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась спирография с учетом следующие параметры: жизненной емкости бронхов (ЖЭЛ), дыхательного объема (ДО), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), проходимости бронхов на уровне крупных бронхов (МОС 75 %), средних (МОС 50 %), мелких (МОС 25 %).

На основании анализа анамнестических сведений, клинической картины и последующего течения заболевания, сопоставленных с выявленной патологией сердца, данными КТ/МРТ головного мозга был определен ведущий механизм развития ИМ, в соответствии с которыми больные были разделены на 2 основные группы: в 1 группу включены пациенты с атеротромботическим вариантом (n = 25), 2 — кардиоэмболическим (n = 24) генезом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, США). Данные клинико-функциональных показателей были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Принимая во внимание непараметрический характер распределения изучаемых показателей, для проведения корреляционного анализа использовался критерий Kendall Tau, для сравнения различий между группами — критерий Mann-Whitney. Данные клинико-функциональных показателей представлены в формате медиана (Me), 25 и 75 процентиль. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Было исследовано 49 пациентов (31 мужчина и 18 женщин), возраст исследуемых варьировал от 48 до 92 лет, средний возраст составил $73,1 \pm 11,45$ года.

В 1 группу были включены пациенты с атеротромботическим инсультом (n = 25), средний возраст составил $72,8 \pm 10,5$ года, во 2 — кардиоэмболическим (n = 24), средний возраст — $73,4 \pm 12,6$ года.

По данным суммарного анализа результатов ЭКГ и ХМ, проведенного у обследованных больных с ИМ, выявили, что ФП была у 17 (34,7 %) пациентов, трепетание предсердий — у 1 (2,04 %), атриовентрикулярные блокады различных степеней — у 2 (4,08 %) пациентов, диагностически значимых изменений сегмента ST, характеризующих ишемию, выявлено не было.

Результаты показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим генезом инфаркта мозга представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим генезом инфаркта мозга

Показатели	Группа наблюдений		p
	атеротромботический, n = 25	кардиоэмболический, n = 24	
Одиночные НЖЭ	125,0 (24,0–666,0)	0,0 (0,00–74,0)	0,003
Групповые НЖЭ	2,0 (0,00–4,00)	0,0 (0,00–0,00)	0,006
Парные НЖЭ	1,0 (0,00–7,00)	0,0 (0,00–0,00)	0,027
PQ	0,16 (0,14–0,17)	0,19 (0,18–0,24)	0,01

Как следует из таблицы 1, количество НЖЭ у пациентов 1 группы значимо превышало аналогичный показатель у пациентов 2 группы ($p < 0,03$). Групповые и парные НЖЭ при развитии атеротромботического ИМ также значимо превышали соответствующие показатели при возникновении кардиоэмболического ИМ ($p < 0,06$ и $p < 0,027$ соответственно). При анализе атриовентрикулярной проводимости (PQ) установлено, что у пациентов 2 группы он значительно выше в сравнение с пациентами 1 группы ($p < 0,01$). При кардиоэмболическом ИМ количество НЖЭ различного класса не было выявлено, так как основной патогенетической причиной кардиоэмболического инфаркта мозга является фибрилляция предсердий (ФП). При анализе таких показателей, как количество ЖЭ, СВ тахикардии, интервал RR, зубец P, зубец T, комплекс QRS, сегмент ST статистически значимых различий между группами пациентов получено не было.

Особый интерес представляло изучение функциональных показателей при различных видах ИИ в зависимости от возраста. По данным литературы известно, что нарушения ритма — наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, пароксизмы ФП, нарушения атрио-

вентрикулярной проводимости, а также неврогенные эпизоды депрессии сегмента ST и в ряде случаев эпизоды безболевого ишемии миокарда являются наиболее частыми симптомами при ОНМК у пациентов старше 70 лет [13].

Результаты показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ФВД в зависимости от возраста у пациентов 1 и 2 групп представлены в таблицах 2, 3.

Как следует из таблицы 2, у пациентов 1 группы с атеротромботическом генезом ИМ показатели ФВД, такие как МОС 75 % и МОС 50 %, статистически значимо уменьшались с увеличением возраста пациента ($p < 0,01$ и $p < 0,042$ соответственно), что свидетельствовало о нарушении проходимости на уровне крупных и средних бронхов у данных пациентов. Со стороны функциональных показателей сердечной деятельности с учетом возраста было отмечено статистически значимое нарастание частоты выявления таких нарушений ритма сердца, как одиночные НЖЭ ($p < 0,05$), парные НЖЭ ($p < 0,005$), СВ тахикардии ($p < 0,026$). При этом продолжительность зубца P, характеризующая предсердную проводимость, имела отрицательную зависимость с возрастом ($p < 0,017$).

Таблица 2 — Корреляционная зависимость возраста и функциональных показателей при атеротромботическом ИМ

Показатели	Kendall-Tau	p-level
МОС 75 %	-0,397	0,01
МОС 50 %	-0,290	0,042
Одиночные НЖЭ	0,278	0,05
Парные НЖЭ	0,402	0,005
Групповые НЖЭ	0,420	0,03
СВ тахикардии	0,318	0,026
Продолжительность зубца P	-0,350	0,017

Таблица 3 — Корреляционная зависимость возраста функциональных показателей при кардиоэмболическом ИМ

Показатели	Kendall-Tau	p-level
ЖЭЛ	-0,290	0,047
ДО	-0,417	0,004
ОФВ1	-0,343	0,019
МОС75 %	-0,388	0,008
МОС 50 %	-0,330	0,024
Парные ЖЭ	0,316	0,030

Таблицы 2 и 3 свидетельствуют о том, что у пациентов 2 группы наряду с изменением таких показателей, как МОС 75% и МОС 50% ($p < 0,047$ и $p < 0,019$) были выявлены статистически значимые изменения параметров ЖЭЛ и ОФВ1, ДО ($p < 0,008$, $p < 0,024$ и $p < 0,004$ соответственно), которые уменьшались с увеличением возраста. Это свидетельствует о более выраженном нарушении со стороны функции внешнего дыхания у данной категории больных. Функциональные показатели нарушения ритма сердца и, в частности, такие как парные ЖЭ также статистически значимо увеличивались с увеличением возраста ($p < 0,030$), в отличие от пациентов 1 группы.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных нашего исследования установлено, что у больных с атеротромботическим генезом ИМ значительно преобладают наджелудочковые аритмии, а у больных с кардиэмболическим генезом ИМ преимущественно выявляются желудочковые аритмии, что следует учитывать при проведении медикаментозной коррекции нарушений ритма.

Несмотря на то, что при спирографическом исследовании удается судить о состоянии лишь одного из звеньев системы легочного дыхания — аппарата вентиляции, этого вполне достаточно, поскольку именно нарушения вентиляции легких оказываются ведущими в комплексе патофизиологических расстройств и в значительной степени снижают функциональные возможности больного. В ходе исследования было установлено, что у пациентов 2 группы значительно преобладали нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с функциональными измене-

ниями со стороны сердечно-сосудистой системы, в то время как у пациентов с атеротромботическим генезом ИМ выявлена обратная зависимость. Преобладание нарушений функции внешнего дыхания, вероятно, является одним из звеньев патогенеза кардиоэмболического ИМ, что требует дальнейшего изучения для коррекции лечения данной группы больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кардионеврология: проблема кардиогенной церебральной эмболии / Н. В. Верещагин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1993. — Т. 93, Вып. 2. — С. 90–96.
2. Церебро-кардиальные нарушения в остром периоде инсульта / В. В. Бернадский [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). — 2003. — № 9. — С. 167.
3. Значение ХМ ЭКГ у больных в остром периоде ИИ / З. А. Суслина [и др.] // Тер. арх. — 1997. — № 4. — С. 24–26.
4. Верещагин, Н. В. Современное состояние и перспективы развития ангионеврологии / Н. В. Верещагин, Ю. К. Миловидова, Т. С. Гулевская. — М.: ВНИИМИ, 1988. — 76 с.
5. Долгова, А. М. Цереброкардиальный синдром при ИИ (часть 1) / А. М. Долгова // Вестн. интенсив. терапии. — 1994. — № 2. — С. 10–14.
6. Plasma norepinephrine in stroke / M. G. Myers [et al.] // Stroke. — 1981. — Vol. 12. — P. 200–204.
7. Neurogenic ST depression in stroke / H. C. Chua [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1999. — Vol. 101. — P. 44–48.
8. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes / R. D. Lane [et al.] // Stroke. — 1992. — Vol. 23. — P. 362–366.
9. Фонакин, А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фонакин, З. А. Суслина, Л. А. Гераскина. — СПб.: Инкарт, 2005. — 224 с.
10. Голухова, Е. З. Желудочковые аритмии: современные аспекты диагностики и лечения / Е. З. Голухова. — М., 1996. — 215 с.
11. Norris, J. M. Cardiac arrhythmias in acute stroke / J. M. Norris, G. M. Froggatt, V. C. Hachinski // Stroke. — 1978. — Vol. 9. — P. 392–396.
12. Деменко, В. А. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга / В. А. Деменко // Харьков. мед. журн. — 1995. — № 2. — С. 50–55.
13. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода / Е. С. Трунова [и др.] // Клин. фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 5. — С. 55–59.

Поступила 09.02.2010

УДК: 616.211-08:615.451.35

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАЗАЛЬНОЙ ИРРИГАЦИИ

В. П. Ситников¹, А. Б. Бизунков², В. П. Воронович³

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Витебский государственный медицинский университет

³Витебский государственный медицинский колледж

В статье обсуждаются широко применяемые в клинической практике методы назальной ирригации, приведено описание наиболее распространенных технических устройств для ее выполнения. Представлены современные данные о механизмах терапевтического действия процедуры. Приведены результаты рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке клинической эффективности назальной ирригации при остром и хроническом риносинусите, атрофическом рините, аллергической риносинусопатии в сочетании с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: назальная ирригация, риносинусит, полость носа, околоносовые пазухи.

THERAPEUTIC OPPORTUNITIES OF NASAL IRRIGATION

V. P. Sitnikov¹, A. B. Bisunkov², V. P. Voronovich³

¹Gomel State Medical University

²Vitebsk State Medical University

³Vitebsk State Medical Colledge

The article discusses the methods of nasal irrigation most frequently used in clinical practice, modern technical devices applied for the procedure are described. Recent approaches to explaining the mechanisms of therapeutic

activity of nasal lavage are given. The article contains the results of randomized controlled clinical trials devoted to effectiveness of nasal irrigation in the patients with acute and chronic rhinosinusitis, atrophic rhinitis and allergic rhinosinusopathy associated with bronchial asthma.

Key words: nasal irrigation, rhinosinusitis, nasal cavity, paranasal sinuses.

Промывание полости носа, или назальная ирригация (НИ) является, несомненно, одной из самых древних терапевтических процедур. Ее применение как с лечебной целью, так и в качестве компонента ряда медитативных практик описано еще в древнеиндийских ведических книгах.

В западной медицине назначение НИ при заболеваниях, сопровождающихся выделениями из носа, встречается в медицинских руководствах с начала XIX века. В то же время пионером внедрения метода в Европе считают английского врача и патолога Вийята Вингрейва, который в 1901 году в конференц-зале Центральной оториноларингологической клиники Лондона прочел несколько публичных лекций по данной тематике, сопровождавшихся демонстрациями метода. Впоследствии лекция была опубликована во влиятельном английском журнале «Ланцет» и вызвала широкий интерес в научной среде [35]. В статье были описаны наиболее эффективные с точки зрения автора растворы и инструментарий для промывания носовой полости. Растворы, предложенные Вингрейвом, скоро потеряли практическое значение, однако сам метод занял прочную позицию в арсенале способов воздействия на слизистую оболочку полости носа. За последние десятилетия интерес к НИ менялся волнообразно и, по мнению отдельных авторов, сейчас находится на подъеме [31]. В первую очередь, это обусловлено активизацией поисков возможностей использования интраназального пути для введения различных лекарственных препаратов в расчете на их системное действие (вакцины, инсулин).

Во-вторых, развитие функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух стимулировало разработку эффективных методов ухода за оперированной полостью.

В-третьих, гигиену полости носа в настоящее время стали рассматривать как основное условие успешного лечения больных острым и хроническим риносинуситом.

В настоящее время в оториноларингологической практике получили распространение следующие виды ирригационной терапии: орошение слизистой оболочки носа, носовой душ, назофарингеальные ванночки, ретроназальный душ, назофарингеальное аспирационное промывание.

Целью настоящей работы являлся анализ исследований последних лет, посвященных способам и механизмам действия НИ, оценке их клинической эффективности и перспектив использования.

Методы назальной ирригации

В настоящее время существует несколько наиболее часто рекомендуемых пациентам способов НИ. К ним относится промывание полости носа при помощи:

- носовой кружки (nasal pot);
- резиновой груши (bulb syringe);
- использования назальных спреев в бутылках из пластика (spray bottle);
- ультразвуковых и форсуночных распылителей (небулайзеров);
- специальных устройств (перистальтические насосы, система Water Pik и другие).

Промывание полости носа при помощи носовой кружки — наиболее простой и доступный метод, особенностью которого является свободный ток промывной жидкости без создания дополнительного давления. В ряде культур Юго-Восточной Азии промывание носовой полости является традиционной процедурой утреннего туалета, такой как у европейцев чистка зубов. Носовая кружка представляет собой емкость с боковым отводом, вставляемым в преддверие полости носа. Как следует из рекомендаций, разработанных клиникой семейной медицины медицинской школы университета штата Висконсин (США), «пациент должен наклониться вперед на 45°, голова должна быть повернута на 45° в сторону, после чего следует плотно вставить наконечник носовой кружки в выше расположенную ноздрю и вливать раствор из кружки в полость носа. При этом промывные воды вытекают из противоположной половины носа. Рекомендуется на одно промывание использовать объем жидкости, составляющий одну пинту, что соответствует 0,47 л теплой воды, в которой растворено 5,0 г натрия хлорида (1,1 %) и 2,5 г натрия гидрокарбоната (0,55 %)» [18].

Широко известна процедура назального душа, для проведения которого используется стандартная система для внутривенных вливаний, с заменой иглы на носовую оливу. Для быстроты и удобства выполнения метода существуют официальные технические устройства. Система «Lavonase» (продукция итальянского консорциума Consobimed) является одним из наиболее распространенных в Европе технических устройств, используемых для промывания полости носа. В США известна используемая для этой цели система Sinus Rinse Irrigations от компании NeilMed Products. «Lavonase» представляет собой контейнер, со-

держаций 0,25 л физиологического раствора хлорида натрия, соединенный с носовым ирригатором трубкой длиной 60 см. Наличие трубки обеспечивает возможность промывания при положительном давлении до 600 мм водного столба. Назальный ирригатор, изготовленный из мягкого легко моделируемого (по форме преддверия носа) полимерного материала, содержит три канала для вытекания жидкости и вставляется на уровне носового клапана. Таким образом, сопла ирригатора оказываются на границе преддверия и собственно полости носа. По замыслу авторов, три канала должны подавать промывную жидкость в каждый из трех носовых ходов пациента [22].

Методика промывания полости носа при помощи резиновой груши отличается от назального душа только возможностью создания избыточного давления жидкости.

Методика выполнения назальной ирригации значительно упрощается, если существует возможность отказаться от монтажа ирригационной системы. С этой целью растворы для промывания или орошения носовой полости выпускаются в мягких пластиковых флаконах. Известны российские разработки Ринолайф (Ярославль) и DOLPHIN (Новосибирск) [3]. Они представляют собой хорошо сжимающийся баллон из мягкого медицинского пластика, имеющий насадку, адаптированную для преддверия полости носа. Баллон заполняется физиологическим раствором хлорида натрия, вставляется в преддверие полости носа и сжимается. Раствор заполняет одну половину полости носа и вытекает через противоположную, производя эвакуацию патологического секрета, корок и аллергенов. На отечественном рынке наиболее распространенным остается препарат Салин американской фирмы Sgamel, представляющий собой гипотонический (0,65 %) раствор хлорида натрия, содержащий фосфатный буфер и ряд неактивных ингредиентов. При сжатии флакона в вертикальном положении раствор выделяется в виде аэрозоля, в горизонтальном положении — в виде струи жидкости, в перевернутом положении — по каплям. Промывной раствор в виде спрея эффективен для туалета носовой полости, описана также возможность его проникновения в гайморовы пазухи. По мнению Olson D. и соавторов (2002), для проникновения в гайморову пазуху необходимо использовать в виде спрея не менее 20 мл раствора, что подтверждено результатами компьютерной томографии с применением рентгенконтрастного вещества [26].

Небулайзеры формируют аэрозоль в виде облака с размером частиц жидкости от 2 мкм (Medel, Италия; Microlife Швейцария) до 20–30 мкм (RinoFlow; США). Образование аэрозоля про-

исходит в результате взаимодействия высоко-скоростной газовой струи с поверхностью раствора в соответствии с «эффектом Бернулли». Характер движения аэрозольных частиц в полости носа и околоносовых пазухах впервые изучил в 1941 году А. Претц в своих знаменитых опытах по движению табачного дыма и мелкодисперсного талька через полость носа у трупа. Последующие исследования показали, что распределение аэрозоля в полости носа зависит от размера аэрозольных частиц и скорости их движения: частицы больших размеров остаются на поверхности слизистой оболочки носовой полости и глотки, маленькие — устремляются в нижние дыхательные пути. Так, показано, что в гайморову пазуху при наличии просвета соустья могут проникать при выдохе через нос аэрозольные частицы диаметром от 20 до 30 мкм, вероятность их попадания в околоносовые пазухи значительно возрастает, если пациенту предложить периодически выполнять пробу Вальсальвы [15]. При использовании пульсирующего потока аэрозоля попадание частиц в пазухи увеличивается в 20 раз по сравнению с обычным его движением [34].

Одним из оригинальных решений проблемы промывания полости носа в сочетании с передними околоносовыми пазухами является использование перистальтической перфузии [5]. Ирригация полости носа осуществлялась перистальтическим насосом в режиме периодических пульсаций жидкости с использованием специальной смеси, состоящей из адсорбента и раствора, насыщенного активным кислородом, в качестве донатора которого выступал гипохлорит натрия. Попадание промывной смеси в гайморову пазуху, а также передние и средние ячейки решетчатого лабиринта подтверждено рентгенографически.

В качестве промывного раствора чаще всего используется физиологический раствор хлорида натрия, в отдельных случаях используют его гипертонический или гипотонический (0,65 %) растворы. В то же время специалисты отмечают, что наиболее эффективная осмолярность и кислотность раствора для НИ методами доказательной медицины не установлена [21]. Chiu A. и соавторы (2008) предлагают промывать полость носа пациентам после функциональных эндоназальных вмешательств 1 % раствором детского шампуня в изотоническом растворе натрия хлорида [8]. Исследователи полагают, что важным достоинством подобной комбинации является возможность разрушения биопленок, которые образует микрофлора (наиболее часто бактерии рода *Pseudomonas*) в полости носа и околоносовых пазухах после хирургического вмешательства. Именно образование микробных биопленок, по мнению авторов, в значительной части случаев обеспечивает неудачный исход операции и устойчивость к консервативной

терапии в послеоперационном периоде. Применяются для проведения НИ также ряд препаратов на основе морской воды (Аква-марис, Маримор, Аквалор) и воды из термальных источников.

Механизмы терапевтического действия

Наиболее значимым механизмом действия НИ является размягчение корок, разжижение и эвакуация носового секрета, обуславливающих обтурацию анатомически узких мест носовой полости. Гиперсекреция слизи у больных хроническим риносинуситом, обусловленная гиперэкспрессией генов, ответственных за синтез муцина, является одним из наиболее существенных факторов, угнетающих функциональную активность слизистой оболочки полости носа [19]. В условиях комплексного лечения больных риносинуситом НИ обеспечивает подготовку слизистой оболочки полости носа к восприятию топических лекарственных средств: антибиотиков, антигистаминных препаратов, назальных деконгестантов, топических стероидов. Этим обеспечивается улучшение контакта фармпрепаратов со слизистой оболочкой, что также является фактором, обуславливающим повышение эффективности лечения пациентов.

В настоящее время общепринятой является точка зрения, что ринит и синусит, как правило, протекают одновременно, так как слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух в сочетании с глоточной миндалиной представляют собой единую функциональную систему [29]. Поэтому отмечается жесткая корреляция выраженности воспаления в околоносовых пазухах и в носовой полости. В то же время, чем более выражена воспалительная реакция в слизистой оболочке носовой полости, тем больше на ее поверхности содержание различных медиаторов воспаления. Их удаление с поверхности слизистой оболочки полости носа рассматривается в качестве одного из основных механизмов терапевтического действия НИ [21]. Тапоу К. и соавторы (2009) установили, что повышенный уровень содержания лейкотриенов и простагландинов в промывных водах полости носа у больных аллергическим ринитом коррелирует с уменьшением содержания воспалительных медиаторов в слизистой оболочке полости носа. Это позволяет заключить, что периодическое промывание полости носа приводит к более быстрой элиминации провоспалительных медиаторов с ее поверхности, тем самым ограничивая выраженность воспалительной реакции [17].

В условиях развития воспалительной реакции в слизистой оболочке верхних дыхательных путей отмечается активация транспорта биологически активных веществ через ее поверхность, чтобы компенсировать нарушение функционирования гистогематического

барьера. Это подтверждают экспериментальные данные по изучению содержания тестового вещества в слизистой оболочке околоносовых пазух при его введении в кровоток и при введении в полость пазухи. Установлено, что если вещество введено в кровоток, то его концентрация в воспаленной слизистой оболочке в 3 раза меньше, чем в здоровой. Если вещество вводится в пазуху, то его концентрация в воспаленной слизистой оболочке в 2 раза больше, чем в здоровой [1]. Этот эффект объясняют последствиями замедления кровотока в воспаленной слизистой оболочке, что приводит к ограничению транспорта веществ через гистогематический барьер, при этом значительно увеличивается проницаемость эпителия и базальной мембраны. В подобных условиях возрастают возможности НИ в плане доставки лекарственных веществ в полость носа и околоносовые пазухи.

Слизистая оболочка полости носа является мощной рефлексогенной зоной, с поверхности которой инициируется ряд рефлексов на внутренние органы. Важным элементом терапевтического действия НИ является механическое раздражение афферентов тройничного нерва, обеспечивающего иннервацию полости носа и околоносовых пазух, что вызывает сосудистый спазм, уменьшается отек слизистой оболочки и улучшается естественный дренаж околоносовых пазух. Это приводит к уменьшению длительности контакта патогенных частиц с поверхностью слизистой оболочки полости носа и ограничению воспаления.

Naraghi M. и соавторы (2007) обнаружили, что у больных хроническим риносинуситом независимо от его клинической формы отмечается увеличение содержания метаболитов NO в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. При этом отмечается прямая корреляция между их уменьшением в слизистой оболочке полости носа и содержанием в промывных водах после процедуры НИ [25]. Уменьшение содержания метаболитов NO в слизистой оболочке полости носа рассматривают в качестве одного из возможных механизмов терапевтического действия НИ, поскольку они играют важную роль в регуляции функциональной активности слизистой оболочки полости носа (всасывательная, выделительная функции, мукоцилиарный клиренс, уровень pH).

Предполагается, что НИ непосредственно способствует усилению мукоцилиарной активности слизистой оболочки полости носа, однако по этому вопросу в литературе существуют противоположные мнения [19, 30].

Важной проблемой НИ является возможность проникновения промывных вод в околоносовые пазухи и, соответственно, возможность эвакуации секрета из них. Большинство

исследований, посвященных анализу клинической эффективности НИ при различных формах риносинюита, не содержат объективной информации, подтверждающей проникновение промывного раствора в околоносовые пазухи.

Например, Snidwongs K. и соавторы (2008) анализировали распределение рентгенконтрастного вещества в полости носа и околоносовых пазухах у больных двухсторонним хроническим риносинюитом. В одну половину носа вливали 40 мл раствора при помощи резиновой груши, во вторую — 10 мл раствора в виде спрея. Согласно полученным данным, проникновение контраста в околоносовые пазухи при использовании обоих методов нельзя считать клинически значимыми [10].

Полагают, что проникновение промывных вод в околоносовые пазухи имеет значительные индивидуальные особенности и зависит от положения головы, используемого метода НИ, объема промывного раствора, состояния естественных соустьев околоносовых пазух, наличия хирургических вмешательств на пазухах в анамнезе [12].

Подробное изучение этого вопроса провели Wormald P. и соавторы (2008) из Аделаидского университета (Австралия) [6]. Ими обследованы 12 человек, перенесших эндоскопические оперативные вмешательства на околоносовых пазухах по поводу хронического гнойного риносинюита, и 3 здоровых волонтера. Всем обследуемым производилось промывание полости носа тремя способами с применением физраствора хлорида натрия, содержащего радиоактивный Технеций 99 м. В качестве методов НИ были избраны: назальный душ, дозируемый спрей в пластиковом флаконе (metered spray-bottle) и небулайзер. Назальный душ производился в положении пациента на коленях, при опущенной на пол голове, то есть фактически в положении вниз головой (vertex-floor position). Использовался объем раствора, полностью заполнявший половину полости носа. Второй вариант ирригации предполагал использование сжимаемого пластикового флакона со специальной насадкой, обеспечивающей дозирование 0,375 мл за один впрыск, всего выполнялось 4 впрыска (1,5 мл). Для небулизации использовался аппарат RinoFlow (США) с образованием частиц жидкости диаметром 20–30 мкм. У здоровых людей отмечено проникновение препарата во все отделы носовой полости при использовании всех используемых видов НИ. Однако в гайморовых пазухах, передних ячейках решетчатого лабиринта радиоактивность отмечалась только при использовании назального душа. У пациентов, перенесших эндоназальные хирургические вмешательства, во всех отделах носовой полости отмечалась радиоактивность при всех способах ирригации. Гаймо-

рова пазуха и решетчатый лабиринт эффективно заполнялись только при использовании назального душа. Лобная и клиновидная пазухи не подвергались ирригации ни при каком из используемых методов. Исследования показали, что назальный душ в vertex-floor-положении обеспечивает проникновение промывного раствора в гайморовы пазухи и решетчатый лабиринт, однако вопрос является ли это проникновение достаточным для того, чтобы обеспечить адекватную эвакуацию патологического секрета, находящегося в полости пазухи, остается открытым. В то же время наблюдения за клиническим течением риносинюита при использовании назального душа косвенно позволяют предполагать, что эвакуация секрета из гайморовой пазухи и ячеек решетчатого лабиринта является клинически значимой [10, 13].

Grobler A. и соавторы (2008) показали, что околоносовые пазухи после эндоназальных хирургических вмешательств значительно эффективнее заполняются ирригационным раствором, чем неоперированные. В качестве метода ирригации авторы использовали 200 мл физраствора, содержащего индифферентный краситель, нагнетаемый в полость носа при помощи резиновой груши при обычном положении головы (назальный душ под положительным давлением). Методом логистической регрессии установлено, что 95 % вероятность быть заполненной ирригационным раствором при используемой методике промывания околоносовая пазуха имеет при условии наибольшего диаметра ее естественного соустья — 3,9 мм и более. При уменьшении диаметра соустья вероятность ирригации пазухи прогрессивно понижается. Средний диаметр соустья неирригируемых при помощи данной методики пазух составил 1,26 мм [27].

Клинические рекомендации и оценка эффективности НИ

К неоспоримым достоинствам метода НИ относятся: безопасность, хорошая переносимость пациентами, в том числе детьми и лицами пожилого возраста; возможность длительного, практически пожизненного использования при хронических заболеваниях без существенных побочных эффектов, дешевизна, возможность использования в домашних условиях после предварительного обучения.

Специальные научные издания содержат данные о положительном эффекте назальной ирригации при остром и хроническом риносинюите, при аллергической риносинусопатии у детей и взрослых, при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у беременных, при атрофических процессах в полости носа, при лечении последствий радиотерапии опухолей головы и шеи, сопровождающихся пострадиационным ринитом, после эндоскопических

операций в полости носа и околоносовых пазух [23, 24, 31]. При этом отмечается, что наиболее эффективным вариантом НИ является использование для этой цели специальных технических устройств, а не подручных средств, в том числе применяемых в других областях медицины. Например, Tomooka L. (2000) и соавторы использовали у больных хроническим синуситом или аллергической риносинусопатией НИ, осуществляемую при помощи аппарата Water Pik, широко применяющегося в стоматологии для туалета ротовой полости при заболеваниях пародонта. Установлено, что применение метода сопровождается убедительным клиническим эффектом [33].

По мнению семейных врачей, практикующих в США, НИ является достаточно распространенной манипуляцией. Ее используют более 90 % пациентов при различных формах хронического риносинуита, 87 % больных при остром риносинуите, 66 % пациентов, страдающих сезонным аллергическим насморком, около половины больных круглогодичным аллергическим ринитом, почти 60 % больных острыми респираторными инфекциями, при рините у беременных — в 17 % случаев [32].

Карпова Е. П. и Тулупов Д. А. (2009) указывают, что каждый здоровый ребенок должен 2–3 раза в день орошать слизистую оболочку полости носа изотоническим раствором хлорида натрия. Особенно необходимым это является в условиях пониженной влажности воздуха в жилом помещении. Процедуру следует завершать тщательным отсмаркиванием. В качестве положительного эффекта рассматривается удаление пыли, патогенных микробов, аллергенов с поверхности слизистой оболочки, а также ее увлажнение. При возникновении острого ринита возможно использование гипертонического раствора натрия хлорида (3,8 %) в течение 3–5 дней до 5 раз в сутки [2].

Michel O. (2006) из оториноларингологической клиники Кёльнского университета полагает, что применение назальной ирригации в лечении острого риносинуита или обострении хронического риносинуита у детей приводит к ограничению потребления антибактериальных препаратов и в ряде случаев дает возможность отказаться от использования назальных деконгестантов [19]. По его мнению, физиологический и слабый гипертонический (3–5 %) раствор хлорида натрия одинаково эффективны. Преимуществом обладают растворы, обладающие буферными свойствами, поскольку уменьшают болевые ощущения при проведении процедуры. Наиболее эффективно для лечения больных, страдающих любыми клиническими формами параназальных синуситов, применение НИ со сплошным потоком жидкости при

небольшом положительном давлении. Промывание носовой полости сплошным потоком жидкости в большинстве случаев сочетается с улучшением эндоскопической объективной картины полости носа, в то время как промывание полости носа посредством спрея или с использованием других методов чаще проявляется только улучшением качества жизни при отсутствии объективных изменений со стороны слизистой оболочки носовой полости [20].

В последние годы отмечается увеличение числа пациентов, страдающих синуситами грибковой этиологии, что обуславливает актуальность проблемы их эффективного лечения. Liang K. и соавторы (2008) сравнили результаты лечения хронического грибкового гайморита в двух группах пациентов: первую составили больные, которым промывали полость носа 500 мл физиологического раствора хлорида натрия с 20 мг Амфотерицина В, вторая группа больных получала НИ без использования Амфотерицина В. Промывание полости носа производилось в течение 4 недель. В обеих группах пациентов отмечено улучшение эндоскопической картины и клинического течения заболевания, однако статистически достоверные различия между группами отсутствовали. Полученные данные позволяют рассматривать длительную ежедневную назальную ирригацию как важный терапевтический инструмент в лечении больных грибковыми синуситами [7].

Важное значение имеет НИ при гигиеническом уходе за слизистой оболочкой полости носа при развитии атрофии, обусловленной возрастными изменениями, а также колебаниями гормонального фона, наблюдаемыми в климактерическом периоде. В норме соотношение мерцательных клеток к бокаловидным клеткам в полости носа составляет 5:1. При инволютивных процессах слизистой оболочки носовой полости бокаловидных клеток становится больше, мерцательных меньше, увеличивается интенсивность слизепродукции, при этом слизь становится более густой. Эффективность транспорта носового секрета цилиарными клетками уменьшается. В результате происходит образование корок, что приводит к затруднению дыхания и слизистогнойным выделениям из носа при их инфицировании. В этом плане возрастает значение НИ как фактора, препятствующего образованию корок и, соответственно, проявлению клинической симптоматики заболевания.

Клинически важное значение имеет НИ у больных аллергическим ринитом. Gavarello W. и соавторы (2009) указывают в своей работе, что исследований, посвященных данной теме, известно немного, но все они являются многообещающими [23]. Авторы исследовали две группы беременных женщин, страдавших се-

зонным аллергическим ринитом. Пациентки одной из групп получали в дополнение к традиционной медикаментозной терапии (антигистаминные препараты) промывание полости носа гипертоническим раствором хлорида натрия. НИ производилась три раза в день в течение 6 недель, когда имело место наиболее интенсивное сезонное распространение пыльцы-аллергена. Авторы отметили, что у женщин, использовавших НИ, статистически достоверно уменьшилась измеренная по визуально-аналоговой шкале выраженность таких симптомов, как ринорея, нарушение носового дыхания, чувство царапания в носу, чихание в сравнении с пациентками, использовавшим только медикаментозное лечение. Важным результатом явилось уменьшение потребления антигистаминных препаратов в течение 3 недель из 6 в группе женщин, использовавших НИ.

Аналогичные данные приводят Li H. и соавторы (2009). Ими установлено уменьшение потребности в топических стероидах у детей, страдающих аллергическим ринитом, при промывании полости носа изотоническим раствором натрия хлорида. Установлено также усиление мукоцилиарного транспорта у данной категории пациентов и уменьшение в носовом секрете иммунологических маркеров аллергического процесса [24]. Данные об уменьшении потребности в антигистаминных препаратах у больных, страдающих аллергическим ринитом на фоне поллиноза, приводят и другие авторы [16]. Несмотря на то, что до настоящего времени в доступной литературе отсутствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований о влиянии НИ на состояние бронхореактивности у больных бронхиальной астмой, получены данные о том, что 28,5 % больных, у которых бронхиальная астма сочеталась с аллергическим ринитом, отметили значительное уменьшение явлений бронхообструкции [21]. Возможность подобного эффекта физиологически обоснована наличием ринобронхиального рефлекса, всесторонне изученного в работах М. С. Плужникова и его научной школы [4]. С другой стороны, работами последних лет показано, что наиболее важную роль в развитии бронхиальной астмы играет хроническое воспаление ячеек решетчатого лабиринта, которое у большинства пациентов либо предшествует развитию повышенной бронхореактивности, либо ее значительно усиливает [9]. В этом плане НИ можно рассматривать как средство комплексного лечения ранних стадий бронхиальной астмы, поскольку систематическое применение НИ способствует замедлению роста полипов слизистой оболочки полости носа, что может быть объяснено уменьшением количества ряда воспалительных медиаторов на ее поверхности.

По мнению специалистов, возрастает число больных с неудовлетворительными результатами эндоназальных эндоскопических операций на околоносовых пазухах, несмотря на технически адекватно выполненное хирургическое вмешательство. Это обусловлено ростом резистентности назальной микрофлоры, все более частым обнаружением у оперированных пациентов ассоциаций микроорганизмов в виде бактериальных биопленок. В подобной ситуации возрастает роль методик местной терапии, получаемой пациентом в послеоперационном периоде, в первую очередь, методик НИ в сочетании с местным применением фармацевтических препаратов (антимикробные средства, гормоны и др.) [13]. Полагают, что НИ должна быть включена в перечень необходимых процедур по уходу за оперированной полостью носа, поскольку после эндоназальных хирургических вмешательств значительно увеличиваются возможности проникновения промывного раствора в околоносовые пазухи. При этом наибольшей эффективностью обладают методики промывания полости носа сплошным потоком жидкости под небольшим положительным давлением.

Анализ имеющихся в литературе данных показывает, что назальная ирригация с использованием различных методик занимает важное место в комплексном лечении различных заболеваний полости носа и околоносовых пазух как воспалительного, так и аллергического генеза. В отдельных случаях (атрофический ринит, аллергическая риносинусопатия, риносинусит у беременных) метод, отличающийся своей безопасностью, может быть использован в течение длительного времени. НИ позволяет достичь желаемого клинического эффекта при употреблении меньшего количества фармацевтических препаратов, что уменьшает лекарственную нагрузку на больного. Наиболее эффективным методом промывания носовой полости являются модифицированные варианты назального душа, что определяет возможность его дальнейшего технического совершенствования, в первую очередь, в плане удобства, быстроты и комфортности выполнения процедуры. Чтобы широко использовать метод в практическом здравоохранении страны необходимо насыщение отечественного рынка медицинской техники доступными и эффективными устройствами для назальной ирригации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ельков, И. В. Проникновения димедрола в слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи в норме и в условиях бактериального воспаления / И. В. Ельков, В. П. Баранов, М. П. Хеврина // Журн. ушн., нос. и горл. бол. — 1990. — № 6. — С. 43–45.
2. Карпова, Е. П. Особенности антибактериальной терапии острого риносинусита у детей с хроническим аденоидитом / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 116–120.

3. Лучихин, Л. А. Устройство DOLPHIN в лечении риносинуситов и в послеоперационный период при эндоназальных хирургических вмешательствах / Л. А. Лучихин, М. М. Магомедов, М. В. Андрианова // Вестн. оторинолар. — 2007. — № 2. — С. 43–46.
4. Плужников, М. С. Оториноларингология и научно-технический прогресс / М. С. Плужников // Вестн. оторинолар. — 2008. — № 4. — С. 7–12.
5. Способ лечения риносинуситов и устройство для его осуществления: пат. 2187342 РФ, МКИ А61М25/00,27/00 / В. П. Ситников, В. П. Воронович, Л. Е. Карпов; заявитель Санкт-Петербургский НИИ ЛОР.— № 2001104526/14; заявл. 20.02.01; опубл. 20.08.02 // Бюлл. откр. изобр. — 2002. — № 23. — С. 19.
6. A comparative study of three methods of nasal irrigation / P. Wormald [et al.] // Laryngoscope. — 2008. — Vol. 114. — P. 2224–2227.
7. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / K. Liang [et al.] // Am. J. Rhinol. — 2008. — Vol. 22 (1). — P. 52–58.
8. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient / A. Chiu [et al.] // Am. J. Rhinol. — 2008. — Vol. 22 (1). — P. 34–37.
9. Computed tomography evaluation of paranasal sinuses in asthma: is there a tendency of particular site involvement? // B. Adapinar [et al.] // Allergy Asthma Proc. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 504–509.
10. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis / K. Snidwongs [et al.] // Am. J. Rhinol. — 2008. — Vol. 22 (5). — P. 483–486.
11. Effect of cell-penetrating peptides on the nasal absorption of insulin / El-S. Khafagy [et al.] // J. Control Release. — 2009. — Vol. 133 (2). — P. 103–108.
12. Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure / A. Beule [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2009. — Vol. 23 (1). — P. 85–90.
13. Elliott, K. Evidence-based recommendations for antimicrobial nasal washes in chronic rhinosinusitis / K. Elliott, S. Stringer // Am. J. Rhinol. — 2006. — Vol. 20 (1). — P. 1–6.
14. Fujimura, Y. Evidence of M cells as portals of entry for antigens in the nasopharyngeal lymphoid tissue in human / Y. Fujimura // Virchows Arch. — 2000. — Vol. 436. — P. 560–566.
15. Hyo, N. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosol in the human maxillary sinus / N. Hyo, H. Takano, Y. Hyo // Rhinology. — 1989. — Vol. 27. — P. 17–26.
16. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study / W. Garavello [et al.] // Pediatric allergy and immunology. — 2003. — Vol. 14. — P. 140–143.
17. Inflammatory and oxidative stress biomarkers in allergic rhinitis: the effect of smoking / K. Tanou [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2009. — Vol. 39 (3). — P. 345–353.
18. Medicine Nasal Irrigation Instructions / School of Medicine, University of Wisconsin Режим доступа: www.fammed.wisc.edu/research/past-projects/nasal-irrigation. — Дата доступа 17.12.09.
19. Michel, O. Nasal irrigation in case of rhinosinusitis / O. Michel // Laryngorhinootologie. — 2006. — Bd. 85 (6). — P. 448–458.
20. Nasal douching as a valuable adjunct in the treatment management of chronic rhinosinusitis / M. Taccariello [et al.] // Rhinology. — 1999. — Vol. 37 (1). — P. 29–32.
21. Nasal irrigation for chronic sinus symptoms in patients with allergic rhinitis, asthma and nasal poliposis: a hypothesis generating study / D. Rabago, E. Guerard, D. Bukstein // WMJ. — 2008. — Vol. 107 (2). — P. 69–75.
22. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study / M. Gelardi [et al.] // J. Regul. Homeost. Agents. — 2009. — Vol. 23 (2). — P. 79–84.
23. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study / W. Garavello [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2009. — Vol. 151 (2). — P. 137–141.
24. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroids in children / H. Li [et al.] // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 2009. — Vol. 71, № 1. — P. 50–55.
25. Nitric oxide: a new concept in chronic sinusitis pathogenesis / M. Naraghi [et al.] // Am. J. Otolaryngol. — 2007. — Vol. 28 (5). — P. 334–337.
26. Olson, D. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation / D. Olson, B. Rasgon, R. Hilsinger // Laryngoscope. — 2002. — Vol. 112. — P. 1394–1398.
27. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation / A. Grobler [et al.] // Laryngoscope. — 2008. — Vol. 118 (11). — P. 2078–2081.
28. Rogers, D. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion / D. Rogers // Respir. Care. — 2007. — Vol. 52 (9). — P. 1134–1146.
29. Sennhauser, F. Asthma and rhinitis in childhood / F. Sennhauser // Ther. Umsch. — 2008. — Vol. 65 (3). — P. 153–159.
30. Talbot, A. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution / A. Talbot, D. Parsons // Laryngoscope. — 1997. — Vol. 107 (4). — P. 500–503.
31. The prescribing patterns of Wisconsin family physicians surrounding saline nasal irrigation for upper respiratory conditions / D. Rabago [et al.] // WMJ. — 2009. — Vol. 108 (3). — P. 145–150.
32. The prescribing patterns of Wisconsin family physicians surrounding saline nasal irrigation for upper respiratory conditions / D. Rabago [et al.] // WMJ. — 2009. — Vol. 108 (3). — P. 145–150.
33. Tomooka, L. Clinical study and literature review of nasal irrigation / L. Tomooka, C. Murphy, T. Davidson // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110 (7). — P. 1189–1193.
34. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow // W. Moeller [et al.] // Rhinology. — 2008. — Vol. 46 (3). — P. 213–220.
35. Wingrave, W. The nature of discharges and douches / W. Wingrave // Lancet. — 1902. — Vol. 16. — P. 1373–1375.

Поступила 05.02.2010

УДК 616.24-002.3+616.25-002.3]-073.7

РОЛЬ КЛАССИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

В. И. Петухов¹, М. О. Русецкая¹, С. В. Шаврова²

¹Витебский государственный медицинский университет

²Витебская областная клиническая больница

Проанализировано 35 историй болезни пациентов с гнойными заболеваниями легких и плевры, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) с декабря 2008 г. по июль 2009 г. Рассмотрены основные лучевые методы диагностики и дифференциальной диагностики нагноительных заболеваний легких и плевры. Описаны патологические изменения, встречающиеся у пациентов при рентгеновской и компьютерной томографии с контрастированием и без него. Оценены возможности лучевых методов обследования больных гнойными заболеваниями легких и плевры и их значение в дифференциальной диагностике в специализированном отделении торакальной хирургии.

Ключевые слова: гнойные заболевания легких и плевры, диагностика, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография.

ROLE OF THE CLASSIC ROENTGENOLOGIC METHODS OF RESEARCH AND COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF PURULENT DISEASES OF LUNGS AND PLEURA

V. I. Petuhov¹, M. O. Rusetskaya¹, S. V. Shavrova²

¹Vitebsk State Medical University

²Vitebsk Regional Clinical Hospital

From December, 2008 to July, 2009, 35 patients were treated in the department of Thoracic Surgery of Vitebsk regional hospital. This study was undertaken to determine the role of the algorithm of examination of our patients. We showed essential diagnostic findings at chest's roentgenograms and CT scanning of the chest with or without contrast at patients with inflammatory lung diseases. The purpose of the present study was to evaluate diagnostic's methods patient's investigations and their clinical and practical significance for a treatment.

Key words: acute and chronic pulmonary abscess, pleural empyema, diagnostics, chest's roentgenograms and CT scanning of the chest.

Введение

Гнойные заболевания легких и плевры — достаточно широко распространенная патология. Наиболее частой причиной возникновения неспецифических легочных и плевральных нагноений были и остаются пневмонии. Метапневмонический абсцесс и парапневмоническая острая эмпиема наиболее частые и достаточно опасные осложнения пневмонии [1, 2, 3].

Основой обследования больных с гнойными заболеваниями легких и плевры являются методы лучевой диагностики. Лучевая семиотика острых инфекционных деструкций легких определяется способностями их развития, морфологическим типом, распространенностью поражения, стадией процесса, состоянием пораженных бронхов [4]. В практической работе в настоящее время базовой методикой остается традиционная рентгенография, дополняемая рентгеноскопией. В типичных случаях суждение о гнойно-некротическом характере поражения легких может быть высказано по данным такого минимального рентгенологического исследования.

Многоосевая рентгеноскопия и рентгенография в стандартных проекциях выполняются для уточнения локализации абсцессов, дифференциальной диагностики с осумкованными эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. Последнему способствует сравнение формы осумкований: при эмпиеме поперечник полости у нижнего ее полюса всегда превышает таковой у верхнего. Стенки полости абсцесса примерно одинаковы по толщине, тогда как медиальная стенка полости эмпиемы, образованная висцеральной плеврой, как правило, тоньше латеральной. Внутренние контуры стенки абсцесса — более бугристые и неровные. При массивной краевой деструкции легкого внутренней границей осумкованной полости эмпиемы может являться не только висцеральная плевро, но и разрушенная и деформированная паренхима легкого. Характерным рентгенологическим признаком такой

«абсцесс — эмпиема» является неровная, изъеденная и утолщенная медиальная стенка полости [4–7]. В зависимости от локализации гноя и наличия воздуха рентгенологическая картина эмпиемы различна. Ограниченные эмпиемы в плевральной полости могут давать тень различной формы (треугольную, полушаровидную и др.).

Для уточнения характера процесса, локализации, формы, толщины стенок гнойного образования и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями применяется компьютерная томография. Проводя больному КТ-исследование, обращают внимание на размеры легкого, состояние легочной ткани, плотность, наличие в ней инфильтратов, полостей деструкции, выраженность перифокальной инфильтрации, толщину плевральных листков, их контуры, присутствие воздуха и жидкости. Применение КТ позволяет установить наличие некроза и гнойного расплавления легочной ткани, в зоне пневмонической инфильтрации выявляют однородный безвоздушный участок затемнения, часто округлой формы, лишенный просветов бронхов. Нарушение функции дренирующих бронхов приводит к инкапсуляции гнойного содержимого и секвестров в полости. При КТ выявляют патологическое образование округлой или овальной формы с нечеткими, часто лучистыми контурами. Структура образования чаще неоднородная. При повторном исследовании, особенно после введения контрастного вещества, отчетливо видна зона пониженной плотности в центре безвоздушного участка. Эта зона морфологически соответствует скоплению гноя. Нередко здесь же видны мелкие включения воздуха, обычно не видимые при традиционном рентгенологическом исследовании. Дополнительными признаками заблокированного абсцесса служат: уменьшение объема пораженной части легкого, наличие участков локальной эмфиземы и тракционных бронхоэктазов вокруг образования [5, 7, 8].

После дренирования абсцесса в бронх картина существенно изменяется. В момент дренирования некротические массы подвергаются полному или почти полному расплавлению. На аксиальных срезах выявляется полость округлой формы с уровнем жидкости в ней. При адекватном дренировании гнойника и правильно подобранном консервативном лечении объем инфильтрата постепенно уменьшается, а объем пораженной доли становится нормальным или несколько уменьшенным [5, 7, 8].

КТ-картина хронического абсцесса определяется состоянием дренирующего бронха и выраженностью перифокальных изменений вокруг гнойной полости. При сохранении проходимости дренирующего бронха в легком выявляют одну или несколько воздухосодержащих полостей деструкции. Стенки гнойной полости толстые, неровные. Внутри обычно виден уровень жидкости. Одна или несколько полостей деструкции и прилежащая к ним зона перифокальной инфильтрации могут располагаться субплеврально, широким основанием прилежат к реберной или междолевой плевре. Большое значение для правильной оценки изменений имеет состояние окружающей абсцесс легочной ткани. В ней выявляются грубые фиброзные тяжи, участки неправильной формы, обусловленные карнификацией и ателектазированием, буллы, бронхоэктазы и деформированные бронхи с утолщенными стенками. Костальная и междолевая плевра утолщена. Объем пораженной доли уменьшен при сохранении проходимости крупных бронхов [5, 6, 7].

При нарушении функции дренирующего бронха наблюдается второй вариант КТ-картины хронического абсцесса, когда гнойное содержимое и секвестры вытесняют из полости воздух в бронх и закупоривают его. На аксиальных срезах такой абсцесс виден как округлое, сегментарное, реже доленое уплотнение. При КТ в гнойной полости, как правило, удается выявить небольшие включения воздуха округлой или серповидной формы, участки пониженной плотности, обусловленные скоплением гноя и даже небольшие уровни жидкости. После болюсного введения контрастного вещества плотность стенок полости значительно повышается, что не наблюдается при опухолевых процессах. Объем пораженной доли легкого резко уменьшен, в ней видны цилиндрические бронхоэктазы. Просветы бронхов в зоне уплотнения отсутствуют, в то время как крупные бронхи в области корня легкого не изменены или деформированы [6, 7].

Наибольшее значение КТ имеет в диагностике осумкованной эмпиемы плевры. На аксиальных срезах удается выявить даже минимальные скопления жидкости при любой локализации их в плевральной полости.

Другие методы диагностики, такие как УЗИ грудной клетки имеют ограниченное значение в диагностике острых инфекционных деструкций легких [5, 9].

Цель работы — сравнить возможности лучевых методов обследования больных гнойными заболеваниями легких и плевры и оценить их клиническое значение.

Материал и метод исследования

В период с декабря 2008 г. по июль 2009 г. на лечении в торакальном отделении ВОКБ с гнойными заболеваниями легких и плевры находилось 35 пациентов. Среди лиц, поступивших в стационар, преобладали мужчины (их было 33, а женщин — 2). Всем пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография (КТ), фибробронхоскопия (ФБС). Повторное КТ-исследование проведено 5 пациентам, 3 — с применением водорастворимого йодсодержащего контраста «Омнипак» и 2 — в качестве контрольного исследования.

Результаты и обсуждение

У 10 пациентов при рентгенографии органов грудной клетки обнаружено появление одного или нескольких участков просветлений на фоне неомогенного затемнения в легком, что свидетельствовало о формировании одиночного или множественных абсцессов. В начальном периоде формирования острой инфекционной деструкции легкого, до прорыва гнойника в бронх, вне зависимости от его типа на рентгенограммах и линейных томограммах определялся участок затемнения легочной ткани без четких контуров за исключением мест соприкосновения с междолевой плеврой. Тень затемнения отличалась высокой интенсивностью и однородностью, просветы бронхов в ней не были видны. Тень гнойника имела либо округлую форму, либо сегментарный и долевой характер. Объем пораженной части легкого, как правило, был увеличен (рисунок 1а).

В дальнейшем множественные мелкие полости сливались в более крупные, в которых, после откашливания мокроты, начинали определяться уровни жидкости (рисунок 1б). Однако такая клиническая картина наблюдалась не у всех больных. У 4 пациентов при развитии абсцедирования и субплевральном расположении абсцесса произведено дренирование его полости. У 6 пациентов дальнейшего прогрессирования абсцедирования не произошло: зона затемнения после применения антибиотикотерапии значительно уменьшилась. Этим пациентам продолжено консервативное лечение. При рентгеновском исследовании дифференциальная диагностика осумкованной эмпиемы плевры и пиопневмоторакса с периферическим большим абсцессом легкого была затруднена. Если при рентгеноскопии была видна тень висцеральной плевры или край легкого, вы-

ставлялся диагноз абсцесс легкого. Шаровидная или слегка овальная форма полости также свидетельствовала в пользу абсцесса легкого (ри-

сунок 2), вытянутая в каудально-краниальном направлении — эмпиемы (рисунок 3). Для уточнения диагноза использовалась КТ.



Рисунок 1а — Острый абсцесс верхней доли правого легкого (рентгенограмма)

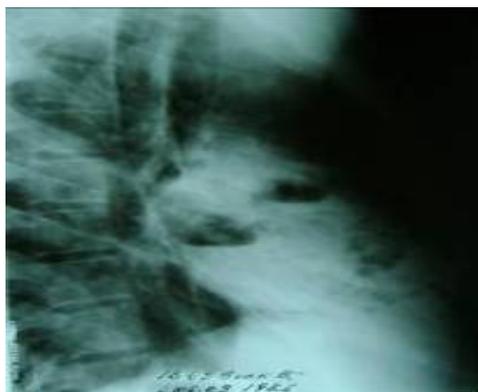


Рисунок 1б — Острый абсцесс нижней доли правого легкого



Рисунок 2 — Абсцесс верхней доли правого легкого

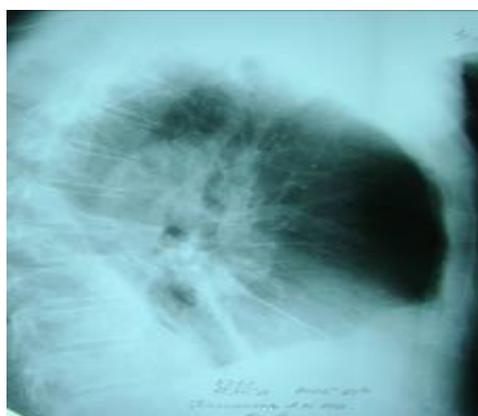


Рисунок 3 — Осумкованная эмпиема плевры справа

При острой эмпиеме рентгенологическая картина была различной в зависимости от наличия воздуха и локализации гноя.

При свободной эмпиеме наличие экссудата в плевральной полости у 2 больных определялось в виде затемнения с дугообразной (косой) верхней границей. Большое скопление выглядело в виде интенсивного, гомогенного затемнения, верхняя граница которого представляла почти прямую линию; тень средостения сме-

щалась в здоровую сторону, купол диафрагмы не дифференцировался.

При пристеночных ограниченных эмпиемах и пиопневмотораксе, обнаруженных в задних или наружных отделах грудной клетки у 2 пациентов, тень экссудата приобретала полуверетенообразную форму с широким основанием у грудной стенки и внутренним выпуклым контуром, вдавливающимся в легкое (рисунок 4).



Рисунок 4 — Ограниченный пиоторакс справа

Рентгенологическая картина с горизонтальным верхним уровнем и просветлением над ним в результате скопления воздуха наблюдалась как при ограниченной, так и при свободной острой эмпиеме у 8 пациентов.

В некоторых случаях при рентгенографии было трудно отличить скопления воздуха и жидкости в плевральной полости от гигантских полостей деструкции в субплевральных отделах легкого. В этих случаях для уточнения диагноза использовалось КТ (пример 1).

Пример 1. Больной К., поступил в клинику 11.06.09 г. с диагнозом: «Инфицированная киста правого легкого». При рентгенографии (рисунки 5а, 5б) определение, является ли образование вне- или внутрилегочным, затруднено. Решено выполнить КТ (рисунок 6).



Рисунок 5а — Пиопневмоторакс справа. Прямая проекция

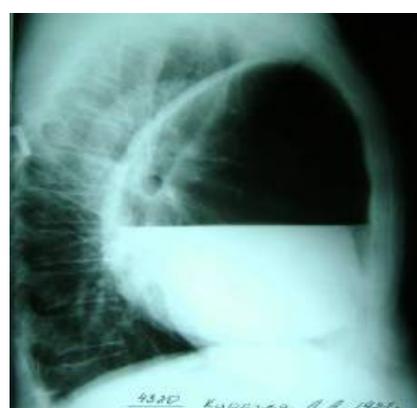


Рисунок 5б — Пиопневмоторакс справа. Боковая проекция



Рисунок 6 — Пиопневмоторакс справа. Аксиальный срез КТ



Рисунок 7 — Абсцесс верхней доли левого легкого. Оптимальное место для дренирования абсцесса

Объем и пространственное расположение гнойника при КТ-исследовании определяли в сагиттальной, фронтальной или любой другой, произвольно выбранной плоскости. Листки плевры, ограничивающие жидкость, имели большую плотность и были отчетливо видны на поперечных срезах. Наблюдалось равномерное утолщение плевральных листков и нечеткость их контуров. Раздельное изображение висцерального и па-

риетального листков плевры, особенно хорошо видимых после контрастного усиления, являлось патогномоничным признаком, отличающим эмпиему от абсцесса в легочной ткани.

На основании полученных данных больному выставлен диагноз: «Правосторонний ограниченный пиопневмоторакс». Гнойная полость дренирована, больной выписан на 14 сутки с расправленным легким.

Гнойное воспаление плевральных листков заподозрено по наличию мелких пузырьков воздуха в экссудате. Наличие пузырьков свидетельствовало о неоднородности содержимого плевральной полости. Данные КТ позволили уточнить расположение осумкованной жидкости и на этом основании определить оптимальное место для пункции или дренирования плевральной полости, а также отличить осумкованный плевральный выпот от других патологических процессов в плевре, грудной стенке и легком (рисунок 7).

При абсцедировании легочной ткани плотность инфильтрата повышалась, наблюдалось исчезновение в нем воздушных просветов бронхов и увеличение объема пораженной части легкого (рисунок 8).



Рисунок 8 — Абсцедирующая пневмония справа

После дренирования абсцесса через бронх у больных на аксиальных срезах визуализировалась полость округлой формы с уровнем жидкости в ней. На фоне антибиотикотерапии объем инфильтрата постепенно уменьшался, а объем пораженной доли становился нормальным или несколько уменьшенным.

Всем пациентам проведена фибробронхоскопия с лечебной и диагностической целью. При проведении ФБС у всех пациентов отмечена картина диффузного эндобронхита I–II ст. воспаления, при ФБС и КТ-исследованиях у 4 больных заподозрено злокачественное заболевание, которое подтверждено гистологически.

Выводы

Основным методом диагностики гнойных заболеваний легких и плевры остается традиционная рентгеноскопия и рентгенография с применением полипозиционных методов исследования, в том числе и латероскопии.

Компьютерная томография применяется с целью уточнения характера патологического процесса, его локализации, дифференциальной диагностики, тем самым позволяя достоверно установить гнойно-некротический характер воспалительного процесса.

Компьютерная томография позволяет определить оптимальные точки для дренирования плевральной полости и полости абсцесса с постановкой метки в процессе исследования, не прибегая к полипозиционному рентгеновскому обследованию.

В последующем при точном знании локализации патологического процесса можно выборочно производить КТ-исследование определенной области, снижая, таким образом, разовую дозу облучения пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бисенков, Л. Н. Торакальная хирургия / Л. Н. Бисенков. — СПб., 2004. — 626 с.
2. Колесников, И. Н. Хирургия легких и плевры / И. Н. Колесников. — М.-Л., 1988 — 143 с.
3. Кузин, М. И. Хирургические болезни / М. И. Кузин. — М.: Медицина, 2005. — 136 с.
4. Овчинников, А. А. // Русский медицинский журнал. — 2002. — № 10. — 23 с.
5. Власов, П. В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости / П. В. Власов. — М.: Видар, 2008. — 47 с.
6. Empyema, Pleuropulmonary: Differential Diagnoses & Workup // Medicine. — Jun 23. — 2006.
7. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. — СПб., 2006. — 188 с.
8. Саюченко, В. П. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения / В. П. Саюченко. — М., 2005. — 69 с.
9. Сафонов, Д. В. Ультразвуковая диагностика гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / Д. В. Сафонов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 6. — 80 с.

Поступила 05.02.2010

УДК 616-002.6-006.52-08

ЭЛИМИНАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В. Н. Беляковский¹, О. В. Аль-Яхири², А. К. Аль-Яхири²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В статье приведены результаты лечения 198 пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, традиционными методами лечения: конизацией шейки матки, применением интерфероновых препаратов, комбинацией этих методов. Использование интерфероновых суппозиторий по разработанной авторами методике оказалось эффективным у 72,5 %. Наиболее эффективным оказался комбинированный метод лечения, включающий конизацию шейки матки и применение интерфероновых суппозиторий в период эпителизации шейки матки.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция (ПВИ), вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), дисплазия шейки матки, конизация шейки матки, интерфероны.

THE TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPINELIAL NEOPLASY,
ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTIONV. N. Belyakovskiy¹, O. V. Al-YAhiri², A. K. Al-YAhiri²¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Clinical Oncological Center

In article are brought results of the treatment 198 women with pathology the cervical uteri, associated with human papillomavirus infection, with traditional methods of the treatment: electrocauterization, using interferon preparation and combination of these methods. Use vaginal supp. Interferon on designed author to methods turned out to be efficient beside 72,5 %. The most efficient turned out to be the multifunction method of the treatment, including electrocauterization and using vaginal supp. Interferon at period epitiliasation of the cervical uteri.

Key words: human papillomavirus infection, the high carcinogenic risk human papillomavirus, cervical intraepinelial neoplasy, electrocauterization of the cervix uteri, interferon's.

Последние десятилетия в онкогинекологии отметились развитием вирусного канцерогенеза рака шейки матки, что позволило изменить взгляд на профилактику данного заболевания и разработать вакцины против ВПЧ ВКР [8, 9, 11, 12, 13]. Внедрение вакцинопрофилактики в практику здравоохранения по мнению многих специалистов позволит снизить заболеваемость данной патологией. Однако широкое использование вакцины на государственном уровне сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, существующая система профилактических мероприятий не позволяет диагностировать предрак шейки матки, своевременно его лечить и, таким образом, сдерживать рост РШМ. Во-вторых, вакцины очень дороги, что является препятствием для централизованной закупки. Второй довод является основным препятствием и для продвижения вакцинопрофилактики за счет потребителей [1, 6]. Поэтому по-прежнему остается актуальным поиск и разработка альтернативных, более дешевых и доступных, а также традиционно широко используемых в гинекологии методов лечения патологии шейки матки с учетом ассоциации ее с папилломавирусной инфекцией [2, 3, 10]. Задачами лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются элиминация инфекции, устранение симптомов, профилактика отдаленных осложнений и прерывание передачи инфекции. Только выполнением этих задач суммарно можно добиться успеха в лечении ассоциированной с ПВИ патологии шейки матки [6, 7]. Однако в наиболее широко используемых схемах лечения ПВИ эти задачи не достигнуты, так как не служат цели элиминации вируса из организма. Основные методы лечения ПВИ, такие как электрокоагуляция и конизация, крио-, лазеро-, радио-деструкция, фотодинамическая терапия экзофитных образований и атипически измененного эпителия позволяют удалить очаг поражения. Эффективность этих методов, по разным данным, колеблется от 45 до 97 %, а частота рецидивирования — от 15 до 50 %, что связывается

с сопутствующей папилломавирусной инфекцией [4, 5, 7, 8]. Последние годы широко проводятся исследования по применению препаратов, действующих на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ. В этом ряду необходимо отметить интерфероны, особенно интерферон альфа-2а, обладающий противовирусной, противоопухолевой и иммуномоделирующей активностью [3, 4]. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием репликации ДНК ВПЧ, нарушением синтеза белков, что приводит к нарушению сборки вирусных частиц. Кроме этого, интерферон альфа-2а повышает фагоцитарную активность макрофагов и усиливает специфическое цитотоксическое действие лимфоцитов на инфицированные ВПЧ клетки [3, 4, 6]. Особую популярность приобрели комбинированные препараты «Виферон», «Генферон», «Кипферон», представляющие собой суппозитории, в состав которых входит рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2а. Использование свечей удобно для лечения патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ [5, 6].

Цель работы — сравнить различные методы лечения патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, и определить наиболее эффективную методику элиминации ВПЧ.

Материал и метод

Объектом исследования являлись 198 пациенток с вирусассоциированной патологией шейки матки, находившихся на лечении в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2002 по 2009 гг. ПВИ наблюдалась у всех обследуемых женщин, ПЦР выполнялась в сертифицированной вирусологической лаборатории в ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Применялась мультипраймерная модификация ПЦР. Использовалась тест-система «АмплиСенс ВПЧ высокого риска» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК ВПЧ высокого: 16, 18, 45, 56 и

среднего канцерогенного риска: 31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов. Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом. В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Метод кольпоскопии применялся по общепринятой методике. В работе использовалась простая и расширенная кольпоскопия. Для описания использовалась Римская классификация кольпоскопических картин. При кольпоскопическом осмотре у женщин выполнялась биопсия шейки матки. Конизационная биопсия проводилась при сочетании дисплазии влагалищной части шейки матки и цервикального канала, а также с диагностической и лечебной целью при преинвазивном раке шейки матки.

У всех женщин было выполнено цитологическое исследование мазков из экзо- и эндоцервикса по общепринятой методике.

Для изучения эффективности элиминационной терапии ВПЧ мы разделили пациенток на четыре группы. Две основные исследуемые группы (I и II) составили 127 женщин. В I группе

80 пациенткам проведено лечение интерферонами во второй фазе менструального цикла по разработанной нами методике, заключающейся в следующем. Суппозитории, содержащие интерферон альфа-2а, вводились пациенткам во влагалище во второй половине менструального цикла 10 дней подряд за 30 минут до полового акта и использовались сексуальными партнерами в течение нескольких последующих менструальных циклов до достижения элиминации ВПЧ. Во II группе 47 женщинам применялись деструктивные методы лечения в сочетании с интерферонотерапией в период эпителизации шейки матки, а затем по элиминационной схеме.

В контрольные группы (III, IV) вошла 71 женщина — из них 40 пациенткам проведены лишь деструктивные методы лечения: диатермоконизация, диатермокоагуляция, криодеструкция и лазервапоризация (III группа) и 31 пациентке проведено традиционное противовирусное лечение интерферонами (IV группа).

В таблице 1 представлены основные патологические процессы шейки матки, ассоциированные с ВПЧ.

Таблица 1 — Распределение пациенток по группам исследования

Диагноз		I группа (n = 80)	II группа (n = 47)	III группа (n = 40)	IV группа (n = 31)	Всего (n = 198)
С-г in situ	n	0	16	14	1	31
	%	0	34,0±6,9	35,0±7,5	3,2±3,2	15,7±2,6
CIN III	n	0	11	11	5	27
	%	0	23,5±6,2	27,5±7,1	16,1±6,6	13,6±2,4
CIN II	n	7	13	10	11	41
	%	8,8±3,2	27,6±6,5	25,0±6,9	35,4±8,6	20,7±2,9
CIN I	n	13	4	4	6	27
	%	16,2±4,1	8,5±4,1	10,0±4,7	19,5±7,1	13,6±2,4
Койлоцитоз	n	11	2	0	3	16
	%	13,8±3,9	4,3±2,9	0	9,7±5,3	8,1±1,9
Цервицит	n	0	0	0	1	1
	%	0	0	0	3,2±3,2	0,5±0,5
Эроз.-псевдоэр.	n	0	1	1	1	3
	%	0	2,1±2,1	2,5±2,5	3,2±3,2	1,5±0,9
Носительство послеконизации	n	19	0	0	0	19
	%	23,7±4,8	0	0	0	9,6±2,1
Латентная форма ПВИ	n	30	0	0	3	33
	%	37,5±5,4	0	0	9,7±5,3	16,7±2,7

Как видно из данных таблицы 1, во II и III группах преобладали тяжелые поражения шейки матки в виде преинвазивного рака и CIN 3 степени. В I группе у 61,2 % пациенток диагностировано вирусносительство после выполненных в прошлом конизаций по поводу CIN 2–3 степени и преинвазивного рака и латентная форма ПВИ. Больных дисплазией II и III степени и преинвазивным раком было 99 (50,0 %) из числа обследованных (по системе Bethesda — HSIL). Больных дисплазией I степени и суб-

клиническими проявлениями в виде койлоцитоза диагностировано 43 (21,7 %) (по системе Bethesda — LSIL).

Средний возраст пациенток во всех четырех группах статистически значимо не отличался и составил $28,6 \pm 8,7$, $33,5 \pm 7,2$, $35,8 \pm 8,2$ и $27,3 \pm 6,3$ лет. Основной контингент обследованных находился в возрастной группе до 30 лет (58,1 %). Во всех группах большинство женщин относилось к возрастной группе 21–30 лет, однако в III группе преобладали

женщины в возрасте 31–40 лет. Во всех группах преобладали женщины, не имевшие беременности (61,1 %).

В 10,1 % случаев выявлены кондиломы вульвы, влагалища и перианальной области, при этом чаще они наблюдались у пациенток I группы.

Результаты лечения

Контроль эффективности терапии осуществляли через 1, 3, 6 месяцев и 1 год после начала лечения по данным ПЦР.

Результаты лечения пациенток исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты лечения пациенток исследуемых групп

Элиминация		I группа (n = 80)	II группа (n = 47)	III группа (n = 40)	IV группа (n = 31)	Всего (n = 198)
Наступила	n	58	45	8	4	115
	%	72,5 ± 5,0 P* 1, 2; 1, 3 и 1, 4	95,7 ± 2,9 P** 2, 3 и 3, 4	20,0 ± 6,3	12,9 ± 6,0	58,1
Не наступила	n	22	2	32	27	83
	%	27,5 ± 5,0	4,3 ± 2,9	80,0 ± 6,3	87,10 ± 6,0	41,9

P* — при P < 0,05; P** — при P < 0,01

По данным, представленным в таблице 2, видно, что элиминация ВПЧ на фоне лечения наиболее эффективно происходила у пациенток II группы, где она наступила у 95,7 % больных, т. е. там, где применялся комбинированный способ лечения, сочетающий деструктивные методы и интерферонотерапию. Клиническая эффективность интерферонотерапии по разработанной нами схеме у пациенток II группы отмечена в 72,5 % случаев. При применении лишь деструктивных

методов элиминация ВПЧ наступила у 20 % женщин III группы. Использование лишь традиционных стандартных противовирусных методов лечения ПВИ у пациенток IV группы привело к элиминации вируса только у 12,9 % женщин.

Учитывая полученные данные, мы проанализировали длительность вирусоносительства на фоне лечения и зависимость ее от метода лечения, то есть сроки наступления элиминации ВПЧ ВКР (рисунок 1).

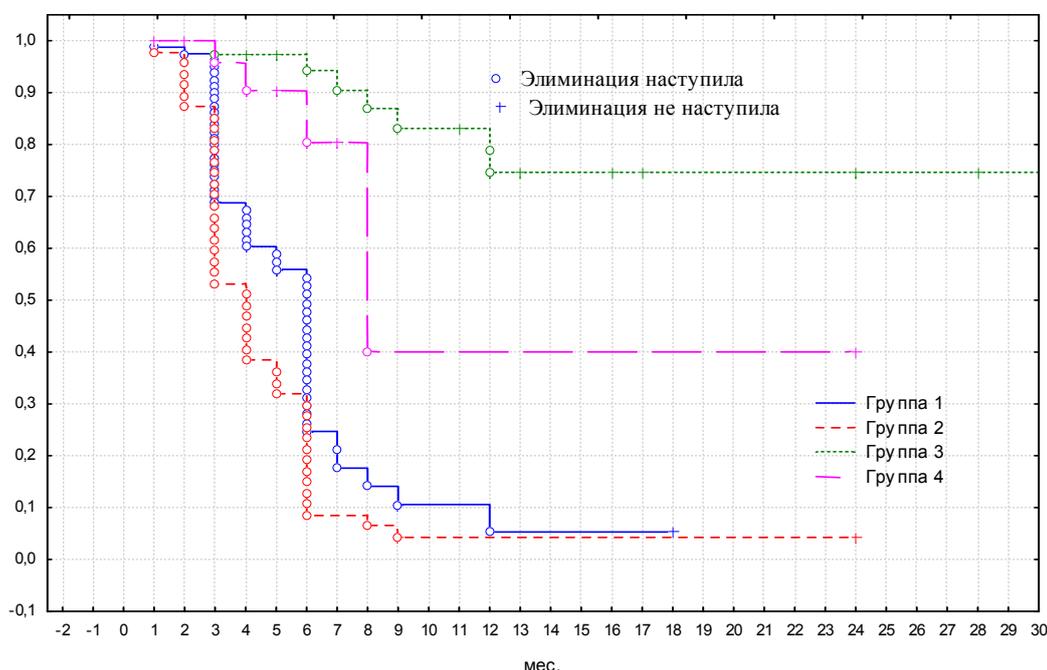


Рисунок 1 — Элиминация у пациенток исследуемых групп

Из данных, представленных на рисунке 1, следует, что длительность вирусоносительства (или длительность элиминационного периода) была достоверно ниже среди пациенток основных групп, F (116, 90) = 2,1 и p = 0,0002. В основных группах элиминация наступила у 37,0 % в течение 3 месяцев, у 81,9 % женщин — в течение

6 месяцев, у 91,8 % — в течение 9 месяцев и у 94,5 % женщин — в течение 12 месяцев.

В контрольной группе выявлено, что в течение 3 месяцев элиминация наступила только у 5,1 % женщин, в течение 6 месяцев — у 17,0 %, в течение 9 месяцев — у 23,0 % женщин, а в течение 12 месяцев — у 30,0 % пациенток.

При анализе неэффективности элиминационного лечения в I группе нами установлено, что элиминация не наступила у пациенток с наличием обширных зон трансформации, обусловленных эктопией цилиндрического эпителия у нерожавших женщин и эктропионом у рожавших. Выполнение конизации шейки матки с последующей интерферонотерапией привело к полной элиминации ВПЧ у данных пациенток.

Таким образом, применение интерферонсодержащих вагинальных суппозиториях в комбинации с конизацией шейки матки показало высокую эффективность по элиминации ВПЧ ВКР.

Выводы

Использование интерфероновых суппозиториях эндовагинально во вторую фазу менструального цикла приводит к элиминации ВПЧ в течение 1 года у 72,5 % пациенток.

Клиническая эффективность лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интроэпителиальной неоплазии методом, включающим конизацию шейки матки и применение интерфероновых суппозиториях в период эпителизации шейки матки и последующие месяцы, приводит к элиминации ВПЧ ВКР в течение 1 года у 95,7 % пациенток, что почти в 4 раза более эффективно, чем использование только конизации шейки матки.

При лечении вирусассоциированной патологии шейки матки необходимо ставить целью не только удаление патологического участка CIN, но достижение полной элиминации ВПЧ ВКР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александрова, Ю. Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю. Н. Александрова, А. А. Лышев, Н. Р. Сафронникова // Вопр. онкол. — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 175–179.
2. Беляковский, В. Н. Лечение больных дисплазией шейки матки химиотерапевтическим и хирургическим методами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Н. Беляковский. — Гомель, 1995. — 100 с.
3. Киселев, В. И. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний уrogenитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматол. — 2000. — № 6. — С. 20–23.
4. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В. А. Молочов [и др.]. — М.: Русский врач, 2004. — 44 с.
5. Способ комплексного лечения кондилом наружных половых органов / О. В. Почтаренко [и др.] // Врач и аптека XXI века. — 2007. — № 3. — С. 28–29.
6. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. — М.: ГО-ЭТАР-Медиа, 2005. — 144 с.
7. Семенов, Д. М. Лечение различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Д. М. Семенов // Онкологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 24–29.
8. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Thy international perspective / M. Nubia [et al.] // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 111. — P. 278–285.
9. Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China / Y. Wu [et al.] // J. Clin. Virol. — 2006. — Vol. 35, № 3. — P. 264–269.
10. Bosch, A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia. Book of abstracts, HPV conference / A. Bosch // Hannover. — 2005.
11. 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.
12. News media coverage of human papillomavirus / R. Anhang [et al.] // Cancer. — 2004. — Vol. 100, № 2. — P. 308–314.
13. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States / E. F. Dunne [et al.] // JAMA, February JAMA. — 2007 — Vol. 297. — P. 813–819.

Поступила 19.11.2009

УДК 616.33-007.29:612.441| :616.831.38-005.1

НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ИХ МАТЕРЕЙ

И. Н. Струповец

Гомельский государственный медицинский университет

Изучено влияние гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона матерей на изменения в головном мозге недоношенных детей при ультразвуковом исследовании. Установлено, что лабораторные показатели функции щитовидной железы матерей — в пределах физиологических значений. Однако уровень fT4 и ТТГ у матерей, имеющих детей с внутрижелудочковыми излияниями (ВЖК), достоверно выше по сравнению с теми, чьи дети не имеют ВЖК.

Ключевые слова: недоношенные дети, гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон, внутрижелудочковые кровоизлияния

ULTRASONIC CHANGES AT PREMATURELY BORN AND LEVEL OF HORMONES OF A THYROID GLAND AND THYROID-STIMULATING HORMONE OF THEIR MOTHERS

I. N. Strupovets

Gomel State Medical University

Influence of hormones of a thyroid gland and thyroid-stimulating hormone of mothers on changes in a brain of prematurely born children is studied at ultrasonic research. It is established, that laboratory parameters of function of a thyroid gland of mothers within the limits of norm. However, at children with intraventricular haemorrhages the level fT4 and TSH authentically is higher than mothers in comparison with children without intraventricular haemorrhages.

Key words: prematurely born children, hormones of a thyroid gland, thyroid-stimulating hormone, intraventricular haemorrhages.

Введение

Рождение недоношенных детей — одна из главных проблем здравоохранения. Фактически успехи, достигнутые медициной, в большинстве промышленно развитых стран привели к увеличению количества детей с низкой массой тела при рождении, что обусловлено внедрением современных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение). Новые технологии в области антенатальной охраны плода и совершенствование методов выхаживания глубоко недоношенных детей привели к снижению показателей перинатальной и младенческой смертности [1, 2].

Однако, несмотря на успехи современной медицины, тревогу вызывает отсутствие тенденции к снижению заболеваемости, связанной с преждевременным рождением. По данным ряда авторов, до 40 % выживших недоношенных новорожденных имеют поражения ЦНС, нарушение поведения, поражение органов слуха и зрения [1]. Ведущей причиной этих процессов являются гипоксически-ишемические поражения ЦНС, что сопряжено с высоким риском ранней инвалидизации. До 90 % гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных сопровождаются внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) и перивентрикулярной инфильтрацией (ПВИ) [1, 2].

Развитие ВЖК и ПВИ является следствием мультифакториального воздействия [3, 4]. Поражение ЦНС у недоношенных новорожденных, проявляющееся ВЖК и ПВИ, очень часто ассоциируется с язвенно-некротическим энтероколитом и ретинопатией недоношенных, и общепатологической закономерностью этих процессов является оксидативный стресс [6, 7]. Существенную роль в формировании перекисного окисления липидов и антиоксидантной защите отводят гормонам щитовидной железы, которые осуществляют гормональную регуляцию этих процессов [5].

Известно, что наиболее ранним методом диагностики поражений головного мозга в период новорожденности является нейросонография.

Цель исследования — изучить влияние гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона матерей на нейросонографические изменения в головном мозге новорожденных, родившихся недоношенными.

Материал и метод

Обследованы 46 женщин и их дети, которые родились недоношенными. Всех детей разделили на три группы: 1 группу составили 12 детей, у которых при нейросонографии отмечались ВЖК 1 степени, 2 — 16 младенцев с признаками перивентрикулярной инфильтрации при нейросонографии, 3 — 18 новорожденных с отсутствием признаков патологии при нейросонографии.

Исследование проводилось на базе педиатрического отделения для недоношенных Гомельской городской клинической больницы № 3. Общеклинические методы включали объективное клиническое и лабораторное исследование. Для выявления изменений в головном мозге использовали нейросонографию. Эхографическое обследование новорожденных проводили на аппарате Esaote Megas GPX с использованием конвексного датчика 5МГц. Степень ВЖК оценивали по шкале L. Papile [12].

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы матерям всех детей определяли содержание в сыворотке крови уровней свободного трийодтиронина (fT3), свободного тироксина (fT4), тиреотропного гормона (ТТГ) методом радиоиммунного анализа с использованием наборов реактивов ХОБ ИБОХ АН РБ. Забор крови осуществляли натощак с 9 до 10 часов утра на 14–30 сутки после родов.

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

Обследованы 46 матерей и их младенцев с массой тела при рождении от 980 до 2560 г. Гестационный возраст новорожденных составил 27–37 недель. 34 ребенка (73,9 %) родились через естественные родовые пути.

При анализе результатов исследования гормонов щитовидной железы и ТТГ матерей выявлено, что среднее значение fT3 — $1,99 \pm 0,07$ пмоль/л, fT4 — $15,65 \pm 0,58$ пмоль/л, ТТГ — $1,23 \pm 0,11$ мМЕ/л. Таким образом, средние значения соответствовали референтным [5]. Однако у 30,4 % женщин выявлен уровень ТТГ выше 2,0 мМЕ/л (9 матерей) или ниже 0,5 мМЕ/л (5 женщин).

Анализ показателей физического развития детей выявил, что гестационный возраст новорожденных $32,10 \pm 0,34$ недели, масса тела при рождении составила $1693,34 \pm 89,80$ г, длина тела — $43,00 \pm 0,56$ см, окружность головы — $29,34 \pm 0,33$ см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила $5,7 \pm 0,2$, на 5-й — $7,2 \pm 0,1$.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о сопоставимости гестационного возраста новорожденных и антропометрических данных при рождении, а также об отсутствии существенных отличий у детей в данных показателях с различной патологией по данным нейросонографии.

Анализируя уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ у матерей, отметили достоверную разницу между группой детей с ВЖК 1 степени и новорожденными с отсутствием

признаков патологии по ТТГ и fT4 матерей ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

При сравнении аналогичных показателей между группой младенцев с признаками ПВИ и детей с отсутствием признаков патологии

достоверной разницы уровня гормонов и ТТГ не выявили. Уровень гормонов щитовидной железы и ТТГ матерей в зависимости от признаков поражения головного мозга представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Гестационный возраст и антропометрические данные обследованных детей

Показатель	Данные нейросонографии		
	дети с ВЖК 1 степени, n = 12	дети с признаками перивентрикулярной инфильтрации, n = 16	дети с отсутствием признаков патологии, n = 18
	M ± m	M ± m	M ± m
Гестационный возраст, нед.	32,08 ± 0,81	31,06 ± 0,62	33,05 ± 0,35
Масса тела при рождении, г	1605,58 ± 232,26	1556,99 ± 169,14	1873,05 ± 75,29
Длина тела при рождении, см	42,33 ± 1,26	42,18 ± 1,09	44,16 ± 0,65
Окружность головы, см	29,25 ± 0,79	28,75 ± 0,66	29,94 ± 0,32

Таблица 2 — Уровень гормонов щитовидной железы и ТТГ матерей в зависимости от данных нейросонографии недоношенных новорожденных

Гормоны щитовидной железы и ТТГ матерей	Данные нейросонографии			p
	дети с признаками ВЖК 1 степени, n = 12	дети с признаками перивентрикулярной инфильтрации, n = 16	дети с отсутствием признаков патологии, n = 18	
	M ± m	M ± m	M ± m	
fT3 матерей, нмоль/л	2,03 ± 0,11	1,92 ± 0,03	2,01 ± 0,15	—
fT4 матерей, пмоль/л	17,63 ± 1,32	15,84 ± 1,04	14,17 ± 0,65	P1-3 < 0,001
ТТГ матерей, ММЕ/л	1,75 ± 0,31	1,16 ± 0,14	0,94 ± 0,14	P1-3 < 0,05

Результаты исследования, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что уровень fT4 и ТТГ матерей оказывает влияние на частоту развития ВЖК 1 степени у недоношенных детей. Проводя по данным нейросонографии анализ между группой детей с признаками перивентрикулярной инфильтрации и новорожденных с ВЖК 1 степени, выявили разницу по уровню fT4 матерей, $p < 0,05$. Действие тиреоидных гормонов на процессы развития мозга является важным аспектом. Известно, что тиреоидные гормоны проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и обнаруживаются в сером веществе различных отделов мозга.

Заключение

Результаты исследований показали, что гормоны щитовидной железы и ТТГ матерей, которые родили недоношенных детей, были в пределах нормативных уровней [5]. 69,6 % женщин имели уровень ТТГ в пределах от 0,5 до 2,0 мМЕ/л. По данным различных авторов, до сих пор нет единой точки зрения в вопросе о норме ТТГ. На сегодняшний день определение уровня ТТГ является основным тестом в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы. Несмотря на общий консенсус в отношении верхнего и нижнего диапазона, некоторые исследователи рекомендуют снизить верхний предел значения ТТГ до 2,0 мМЕ/л. [8, 9, 10, 11] Изучение уровней гормонов щитовидной железы и ТТГ показало, что тиреоидные гормоны и ТТГ

матерей ассоциированы с развитием ВЖК 1 степени у недоношенных новорожденных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шабалов, Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов // Перинатальная патология нервной системы: учеб. пособие / Н. П. Шабалов. — 4-е изд., испр. и доп. — М., 2006. — С. 460–462.
2. Баранов, А. А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе / А. А. Баранов // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2006. — № 2. — С. 14–18.
3. Михалев, Е. В. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом / Е. В. Михалев // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2004. — № 3. — С. 10–13.
4. Заболотских, И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: рук-во для врачей / И. Б. Заболотских. — М.: Практ. мед., 2008. — 333 с.
5. Браверман, Л. И. Болезни щитовидной железы / Л. И. Браверман. — М.: Медицина, 2000. — 420 с.
6. Rogers, S. Antioxidant Capacity and Oxygen Radical Diseases in the Preterm Newborn / S. Rogers // Arch Pediatr Adolesc Med. — 2000. — № 154. — P. 544–548.
7. Ren-Huei, F. Erythrocyte Anti-Oxygenase Activity in Preterm Infants with Retinopathy of Prematurity / F. Ren-Huei // Neonatology. — 2007. — Vol. 92. — P. 59–63.
8. Hollowell, J. G. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
9. Baloch, Z. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3–126.
10. Knudsen, N. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status / N. Knudsen // Eur J Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 485–491.
11. Jensen, E. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies / E. Jensen // Clin Chem Lab Med. — 2004. — Vol. 42. — P. 824–832.
12. Papile, L. A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm / L. A. Papile // J. Pediatr. — 1978. — Vol. 92. — P. 529–534.

УДК 616.89-008.441.1:613.816
**ВЛИЯНИЕ РЕЦИДИВООПАСНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ
РЕМИССИОННОГО ПЕРИОДА НА СТРУКТУРУ ИНТЕГРАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ
У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены данные о дифференциальной структуре тревоги у лиц с алкогольной зависимостью в ремиссии (шифр по МКБ-10 F10.202). Установлено, что возникающие в ремиссии рецидивоопасные клинические состояния (депрессии и другие) достоверно ($p < 0,01$) повышают интегративную ситуативную тревогу и дисгармонизируют ее структуру. На основе полученных данных сформулированы рекомендации по стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические ситуации, интегративный тест тревожности.

**THE RELEASE INFLUENCE OF THE SITUATIONS DANGEROUS CLINICAL DURING
THE REMISSION PERIOD ON THE STRUCTURE OF INTEGRATED UNEASINESS
AT THE PATIENTS WITH ALCOHOLIC DEPENDENCE**

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

The data about differential structure of an alarm of the alcohol depended patients (F10.202) in remission time are presents in this articles. It was found that arise in clinical remission, relapse-dangerous condition (depression, etc.) alter the expression of anxiety alcohol depended patients: significantly enhanced integrated situational anxiety ($p < 0,01$) becomes disharmonious structure integral alarm. Based on these recommendations have been made to stabilize the remission in patients with alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence, remission, relapse-dangerous situations, integrated test of uneasiness.

Введение

К формированию ремиссий при алкогольной зависимости со стабилизацией состояния пациентов на уровне, близком к «практическому здоровью», сводятся все терапевтические усилия наркологов. Однако клинический опыт показывает, что состояние больных в ремиссии представляет собой весьма неустойчивый период течения болезни [1–4].

Прежде всего, это происходит из-за того, что удаление алкоголя из жизненной сферы больного — это стресс, который ведет к повышению уровня тревоги [3, 5, 6]. Умеренное повышение тревоги, являясь фактором активации приспособительных реакций, способствует адаптации к новым условиям жизни, а выраженная тревога приводит к нарушению деятельности, аффективным расстройствам [6, 7, 8]. И если у больных алкогольной зависимостью (БАЗ) на начальном этапе становления компенсированной ремиссии выявлен средний уровень ситуативной и высокий уровень личностной тревожности [8], то перед рецидивом, как установлено, и ситуативная тревога достоверно повышается (независимо от сроков ремиссии) [1]. При этом у больных на фоне тревоги снижается критика, резко ослабевает установка на трезвость, появляется поверхностная оправдательная мотивация желанья употребить спирт-

ное [7]. У подавляющего большинства больных активация отрицательных эмоциональных переживаний с тревожностью является пусковым фактором «срывов» и рецидивов алкоголизации с компульсивными формами влечения [3, 6, 7].

Однако тревога как на клиническом уровне, так и при ее изучении экспериментально-психологическими методами представляет собой конечный результат интеграции адаптационных возмущений биопсихосоциальной системы человека, она не указывает на причины, к ней приводящие [9]. Остается не изученной структура тревоги у пациентов с алкогольной зависимостью в процессе формирования ремиссии и в рецидивоопасных клинических состояниях (РОКС), не ясно прогностическое значение отдельных компонентов тревоги в период ремиссии и не разработаны подходы к дифференцированной в зависимости от структуры тревоги диагностике, профилактике и терапии рецидивоопасных клинических состояний.

Цель исследования: разработать способы дифференцированной диагностики и терапии рецидивоопасных клинических состояний у пациентов с алкогольной зависимостью в ремиссии в зависимости от структуры тревоги.

Материал и метод

Исследование проведено на базе ГУ «Гомельская областная клиническая психиатриче-

ская больница». После четырех этапов лечения, согласно принятым в наркологии стандартам [3, 10], на этапе установившейся полной ремиссии (более одного года воздержания от употребления алкоголя) обследовано 136 мужчин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов $42,8 \pm 5,2$) с алкогольной зависимостью (шифр F 10.202 согласно критериям МКБ-10). В исследование не включались злоупотребляющие алкоголем без синдрома зависимости, больные с другими психическими и поведенческими расстройствами.

На этапе реабилитации все пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из 91 ПАЗ в состоянии компенсированной ремиссии (без РОКС). Вторая группа, состоящая из 45 пациентов, находилась в состоянии субкомпенсированной ремиссии с тревогой, аффективными реакциями, актуализацией патологического влечения к алкоголю (ПВА) и другими РОКС [9].

В ходе выполнения научной работы применены клинико-психопатологический, клинико-динамический, экспериментально-психологический методы [3, 6, 7]. С целью дифференцированного изучения тревоги мы применили «Интегративный тест тревожности» (ИТТ), позволяющий кроме оценки выраженности суммарной (ин-

тегральной) тревоги выделять отдельные составляющие интегрального понятия «тревога» [11]. Данный тест является экспресс-диагностическим медико-психологическим инструментом для выявления уровня выраженности тревоги как ситуативной (реактивной) переменной и тревожности как личностно-типологической характеристики, он валидизирован, доступен к применению в амбулаторных условиях. Кроме этого, существенным элементом новизны теста является его многомерность (интегративность), которая реализуется путем выделения 5 дополнительных компонентов (субшкал), раскрывающих содержательный характер самооценки аффективного состояния, определяемого тестом: эмоциональный дискомфорт, астенический и фобический компоненты, тревожная оценка перспектив и социальная защита.

Статистическая обработка данных (в частности, дисперсионный анализ, вычисление средних значений M , стандартного отклонения m , достоверности отличия по критерию Стьюдента и критерию согласия χ^2) проводилась с помощью компьютерной программы Excel [12].

Результаты и обсуждение

Структура тревоги по ИТТ в группах сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика средней выраженности тревоги по тесту интегративной тревожности у пациентов двух групп

Наименование шкал ИТТ	Группа 1	Группа 2	P (1–2)
Ситуативная тревога (СТ)	$M \pm m$	$M \pm m$	
Интегральная тревога (ИТ)*	$2,89 \pm 1,37$	$5,22 \pm 2,46$	0,002
Эмоциональный дискомфорт (ЭД)	$2,15 \pm 1,46$	$4,47 \pm 2,64$	0,001
Астенический компонент (АСТ)	$4,33 \pm 1,73$	$5,59 \pm 3,01$	0,04
Фобический компонент (ФОБ)	$2,96 \pm 1,74$	$4,63 \pm 2,46$	0,002
Тревожная оценка перспектив (ОП)	$4,74 \pm 1,95$	$5,91 \pm 2,52$	> 0,05
Социальные реакции защиты (СЗ)	$3,96 \pm 2,15$	$4,88 \pm 2,42$	> 0,05
Личностная тревожность (ЛТ)	$M \pm m$	$M \pm m$	—
Интегральная тревога (ИТ)	$5,44 \pm 1,97$	$6,13 \pm 2,31$	> 0,05
Эмоциональный дискомфорт (ЭД)	$5,74 \pm 1,58$	$6,06 \pm 2,01$	> 0,05
Астенический компонент (АСТ)	$5,04 \pm 2,14$	$5,87 \pm 2,62$	> 0,05
Фобический компонент (ФОБ)	$4,7 \pm 2,35$	$5,16 \pm 2,99$	> 0,05
Тревожная оценка перспектив (ОП)	$5,93 \pm 2,16$	$6,17 \pm 2,13$	> 0,05
Социальные реакции защиты (СЗ)	$5,11 \pm 2,1$	$5,63 \pm 2,72$	> 0,05
Всего пациентов	27	32	—

Примечание. * Далее во всех таблицах название отдельных шкал ИТТ будет дано в сокращенном виде, показанном в скобках к названиям шкал ИТТ данной таблицы.

Как следует из таблицы 1, в компенсированной ремиссии средняя выраженность интегральной ситуативной тревоги составляет $2,89 \pm 1,37$ баллов, а при возникновении РОКС она повышается до $5,22 \pm 2,46$ баллов ($p = 0,002$).

По компоненту «эмоциональный дискомфорт» ситуативная тревога с $2,15 \pm 1,46$ в ремиссии увеличивалась до $4,47 \pm 2,64$ в РОКС ($p = 0,001$). При этом увеличение выраженности

эмоционального дискомфорта БАЗ клинически проявлялось аффективными расстройствами со снижением настроения, чувством неудовлетворенности жизненной ситуацией, эмоциональным напряжением с элементами ажитации.

Ситуативная тревога по показателю «астенический компонент» с $4,33 \pm 1,73$ в ремиссии увеличилась до $5,59 \pm 3,01$ в РОКС ($p = 0,04$). Увеличение астенического компонента в струк-

туре общей ситуативной тревоги БАЗ возникало при переутомлении, усталости, быстрой утомляемости с вялостью и пассивностью, диссомническими нарушениями.

По шкале «фобический компонент» ситуативная тревога с $2,96 \pm 1,74$ в ремиссии увеличилась до $4,63 \pm 2,46$ в РОКС ($p = 0,002$). Повышение фобического компонента по тесту ИТТ БАЗ клинически проявлялось ощущением непонятной угрозы, неуверенностью в себе, чувством собственной бесполезности, которые они плохо осознавали и плохо вербализовали.

Таблица 2 — Корреляционные взаимоотношения между составляющими ситуативной тревоги у лиц с алкогольной зависимостью в компенсированной терапевтической ремиссии

Компоненты тревоги*	ИТ	ЭД	АСТ	ФОБ	ОП	СЗ
ИТ	1	0,47	0,21	0,22	0,69	0,59
ЭД	0,47	1	-0,23	-0,04	0,3	0,13
АСТ	0,21	-0,23	1	0,3	-0,09	-0,13
ФОБ	0,22	-0,04	0,27	1	0,1	-0,22
ОП	0,69	0,3	-0,09	0,1	1	0,55
СЗ	0,59	0,13	-0,13	-0,22	0,55	1

* Смотреть примечание к таблице 1.

В компенсированной ремиссии положительная линейная зависимость (в порядке убывания значимости влияния на интегративную тревожность) наблюдалась между интегральным показателем ситуативной тревоги по тесту ИТТ и компонентами «тревожная оценка перспектив» ($r = 0,69$), «социальные реакции защиты» ($r = 0,59$), «эмоциональный дискомфорт» ($r = 0,47$). Не обнаружено в компенсированной ремиссии корреляции (что означает практическое отсутствие влияния этих параметров на интегративную тревожность) интегрального показателя ситуативной тревоги по ИТТ с компонентами «фобический компонент» ($r = 0,22$) и «астенический компонент» ($r = 0,21$), а также практически не обнаружена корреляция

По вспомогательным шкалам ситуативной тревоги «тревожная оценка перспектив» и «социальные реакции защиты» между группами достоверных отличий не выявлено (таблица 1, $p > 0,05$).

По личностной тревожности как общей, так и по отдельным компонентам достоверных отличий между группами не выявлено (таблица 1, $p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между компонентами тревоги по тесту ИТТ нами были выявлены достоверные межгрупповые отличия по ситуативной тревоге. Корреляция показателей ситуативной тревоги по ИТТ у пациентов первой группы представлена в таблице 2.

между отдельными компонентами ситуативной тревоги по ИТТ ($r < 0,45$).

Корреляция показателей ситуативной тревоги по ИТТ во второй группе пациентов представлена в таблице 3.

В РОКС положительная линейная зависимость интегрального показателя ситуативной тревоги выявлена со всеми вспомогательными компонентами тревоги (в порядке убывания значимости влияния на интегративную тревожность): «эмоциональный дискомфорт» ($r = 0,78$), «астенический компонент» ($r = 0,64$), «тревожная оценка перспектив» ($r = 0,63$), «социальные реакции защиты» ($r = 0,52$), «фобический компонент» ($r = 0,5$).

Таблица 3 — Корреляционные взаимоотношения между составляющими ситуативной тревоги у лиц с алкогольной зависимостью в рецидивоопасных клинических состояниях ремиссионного периода

Компоненты тревоги*	ИТ	ЭД	АСТ	ФОБ	ОП	СЗ
ИТ	1	0,78	0,64	0,51	0,63	0,52
ЭД	0,78	1	0,3	0,18	0,63	0,08
АСТ	0,64	0,3	1	0,46	0,03	0,22
ФОБ	0,51	0,18	0,46	1	0,13	0,42
ОП	0,63	0,63	0,03	0,13	1	0,32
СЗ	0,52	0,08	0,22	0,42	0,32	1

* Смотреть примечание к таблице 1.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что суммарная (интегративная) ситуативная тревога у пациентов с алкогольной зависимостью в полной компенсированной

терапевтической ремиссии (F 10.202) представляет собой конечный результат напряжения социально-психологических (компоненты теста «социальные реакции защиты» и «тре-

вожная оценка перспектив») подструктур биопсихосоциальной системы человека. При возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдается достоверный рост ($p < 0,05$) суммарной (интегративной) ситуативной тревоги за счет напряжения психобиологических (компоненты теста «эмоциональный дискомфорт», «астенический компонент» и «фобический компонент») подструктур биопсихосоциальной системы человека.

Заключение

Впервые получены данные о структуре тревожности у пациентов с алкогольной зависимостью в ремиссии. Установлено, что в компенсированной ремиссии интегральная ситуативная тревога в наибольшей степени зависит от социальных факторов (оценки перспектив жизни и социальной поддержки) и в меньшей степени от биологических и психологических компонентов (эмоционального дискомфорта, астении и фобий). При возникновении в ремиссии рецидивоопасных клинических ситуаций (патологического влечения к алкоголю, астенических, аффективных и других расстройств) достоверно увеличивается средняя выраженность интегративной ситуативной тревожности ($p < 0,005$) и ее корреляция с биологическими и психологическими составляющими компонентами тревоги.

«Интегративный тест тревожности» позволяет обнаруживать изменения структуры тревоги при рецидивоопасных клинических ситуациях ремиссионного периода у пациентов с алкогольной зависимостью, может способствовать дифференцированному выбору лечения согласно уста-

новленным в психиатрии и наркологии стандартам [10] (в зависимости от структуры тревоги) и служить средством контроля эффективности противорецидивных терапевтических интервенций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2002. — 192 с.
2. Копытов, А. В. Аффективные нарушения при алкогольной зависимости / А. В. Копытов, И. А. Байкова // Актуальные вопросы психического здоровья: матер. науч.-практ. конф., 21 янв. 2005. — Гродно, 2005. — С. 74–76.
3. Сосин, И. К. Наркология: монография / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2005. — 800 с.
4. Eckardt, M. J. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age / M. J. Eckardt [et al.] // American Journal of Psychiatry. — 1995. — Vol. 152 (1). — P. 53–59.
5. Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Functioning and cerebrospinal Fluid Corticotrophin Releasing Hormone and Corticotrophin Levels in Alcoholics After Receipt and long-term Abstinence / V. Adinoff [et al.] // Natl. Inst. On Alcohol Abuse and Alcoholism. — 1991. — Vol. 9. — P. 325–330.
6. Сосин, И. К. Алкогольная тревога: монография / И. К. Сосин, Е. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2008. — 752 с.
7. Сосин, И. К. Алкогольная депрессия: монография / И. К. Сосин, Д. В. Сайков. — Харьков: Коллегиум, 2004. — 336 с.
8. Востриков, В. В. Эмоционально-мотивационное состояние больных с зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде: обоснование дифференцированного подхода к детоксикационной терапии / В. В. Востриков, М. В. Востриков, П. Д. Шабанов // Наркология. — 2006. — № 10. — С. 49–53.
9. Сквиря, И. М. Тревога у пациентов с алкогольной зависимостью в процессе формирования ремиссии и в рецидивоопасных клинических ситуациях / И. М. Сквиря // Вестник психиатрии и психотерапии. — Одесса, 2007. — № 2 (12). — С. 94–97.
10. Приказ от 19 августа 2005 г. № 466 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь» / гл. ред. Р. А. Евсегнеев. — Мн., 2005. — 196 с.
11. Бизюк, А. П. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): Методические рекомендации / А. П. Бизюк, Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев. — СПб., 1997. — 23 с.
12. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.

Поступила 26.01.2010

УДК 547.484.34:616.152.112(476.2)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФЕНОТИПА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ГОМЕЛЯ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. В. Сатырова¹, Е. И. Михайлова¹, А. Н. Осипенко¹, Н. Б. Осипенко², М. Н. Васенда²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

Изучена вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у 129 европеоидов г. Гомеля и Гомельской области. Фенотип ацетилирования рассчитывали по отношению концентраций ацетилированного и свободного изониазида, которые определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено наличие тримодального распределения ацетилаторного фенотипа. Соотношение медленных и быстрых ацетилаторов в популяции составило 66 и 34 %, соответственно. Не доказана статическая взаимосвязь ацетилаторного фенотипа с полом ($\tau = -0,047$, $p = 0,42$), возрастом ($\tau = -0,004$, $p = 0,94$), массой тела ($\tau = -0,01$, $p = 0,86$) и приростом к курению исследованных добровольцев ($\tau = -0,112$, $p = 0,08$).

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза, фенотип, быстрый ацетилатор, медленный ацетилатор.

VARIABILITY OF N-ACETYLTRANSFERASE PHENOTYPE IN THE CITIZENS OF GOMEL AND GOMEL REGION

T. V. Satyrova¹, E. I. Mihailova¹, A. N. Osipenko¹, N. B. Osipenko², M. N. Vasenda²

¹Gomel State Medical University

²Gomel State University named after F. Skorina

The variability of N-acetyltransferase phenotype by 129 Caucasoids, citizens of Gomel and Gomel region has been studied. The phenotype of acetylation has been estimated at the ratio of concentrations of acetylated and free isoniazids, which have been determined by means of high-performance liquid chromatography.

The presence of trimodal distribution of the acetylated phenotype has been determined. The ratio of slow and quick acetylators in the population makes 66 and 34 % correspondingly. The statistic interaction of the acetylated phenotype has not been proved neither with sex ($\tau = -0,047$, $p = 0,42$) or age ($\tau = -0,004$, $p = 0,94$), nor with body weight ($\tau = -0,01$, $p = 0,86$) and the examined volunteers' addiction to smoking ($\tau = -0,112$, $p = 0,08$).

Key words: N-acetyltransferase, phenotype, quick acetylator, slow acetylator.

Введение

Исследования в области фармакогенетики в последние годы приобретают все большую научную значимость. Это способствует повышению интереса к данной проблеме и в Республике Беларусь. Актуальность фармакогенетики обусловлена также тем, что разнообразный состав генофонда отдельных популяций всегда требует уточнения именно для конкретных географических зон, в которых отличия генотипов могут быть весьма значительны [1, 2].

N-ацетилтрансфераза (NAT) 2 — один из ферментов II фазы биотрансформации лекарственных средств, который путем присоединения ацетила к молекулам вещества способствует их конъюгации и прекращению фармакодинамического эффекта. Конъюгации с уксусной кислотой подвергаются содержащие аминокислотную группу соединения и аминокислоты самых различных типов, что отражает важное биологическое значение этого фермента как фактора природной защиты. Для славянских популяций наиболее типично бимодальное распределение активности фермента среди быстрых и медленных ацетиляторов — соотношение почти 1:1.

Роль этого фермента в клинической фармакологии значительна, так как ацетилированию подвергаются более 70 % часто применяемых лекарственных средств: сульфаниламиды, изониазид, гидралазин, прокаин, прокаинамид, пенициллины, нитразепам, клоназепам, парааминосалициловая кислота, кофеин, амрилон, аминоксепимид и др. Кроме того, ацетилированию подвергаются эндогенные субстраты, содержащие аминокислоты, в том числе и биогенные амины: серотонин, гистамин, аминоксахара, ядерные белки, аминокислоты. Поэтому медленный фенотип NAT2 может ассоциироваться как с развитием ряда заболеваний (это доказано при системной красной волчанке, периодической болезни, синдроме Дауна, ВИЧ-инфекции, наследственном псориазе и др.), так и с токсическими реакциями в результате накопления лекарственных средств в организме из-за медленного их метаболизма [3]. Следовательно, изучение активности NAT2 имеет важное значение для прогнозирования безопасности и эффективности лекарственных средств.

Цель исследования: изучить вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у европеоидов г. Гомеля и Гомельской области по отношению ацетилированного изониазида к свободному изониазиду.

Материал и метод исследования

Проведен анализ данных, полученных при обследовании 129 здоровых добровольцев европеоидной популяции г. Гомеля и Гомельской области. В группу здоровых добровольцев входили лица без признаков заболеваний в возрасте от 20 до 58 лет ($Me = 36,0$ лет; 95 % ДИ: 31,0–40,02), среди которых было 45 (35 %) мужчин и 84 (65 %) женщины. Масса тела индивидов варьировала от 44 до 120 кг ($Me = 70,0$ кг; 95 % ДИ: 65,00–75,02).

Обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза и оценку объективного статуса. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве. К группе курящих относили лиц, курящих на момент исследования, и учитывали суточную дозу в пачках. Таких оказалось 21 (19 %) из 113 опрошенных лиц.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с помощью тестового препарата изониазида. Пациенты натошак однократно принимали изониазид в дозе 10 мг/кг. Через 3 часа после приема тестового препарата собирали образцы крови. Концентрацию изониазида и его ацетилированного метаболита определяли при длине волны 275 нм и скорости потока 1,2 мл/мин с использованием колонки Zorbex C8. В качестве мобильной фазы применяли ацетатный буфер аммония на 0,1 М — ацетонитрил — дистиллированная вода (60:1:39).

Фенотип ацетилирования определяли как скорость ацетилирования изониазида и рассчитывали как отношение ацетизониазида к изониазиду.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica» 6.0 и метода расщепления смеси пакета программ многомерного и одномерного анализа данных МОНАДА [4]. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни (U). Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков производилась с помощью ранговой корреля-

ции по Кендаллу (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С помощью программы расщепления многомодальной смеси [4] установлено наличие четырех одномодальных распределений отноше-

ний концентраций $AsINH$ и INH . Их статистические характеристики представлены в таблице 1.

При проведении аппроксимации исходного распределения смесью из четырех одномодальных нормальных компонент получены результаты, представленные на рисунке 1.

Таблица 1 — Результаты расщепления смеси по распределению отношений концентраций $AsINH$ и INH в сыворотке крови здоровых добровольцев

Номер компоненты смеси	Среднее значение (m)	Среднее квадратическое отклонение (σ)	Вес компоненты смеси	Точка расщепления с правой компонентой смеси	Объем
1	0,14	0,05	0,66	0,28	85
2	0,30	0,03	0,13	0,37	16
3	0,47	0,05	0,15	0,58	20
4	0,7	0,05	0,06	—	8

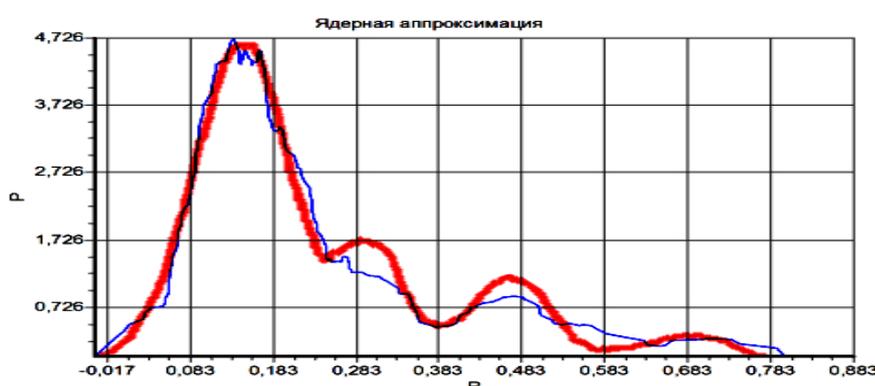


Рисунок 1 — Оценка эмпирического распределения отношений (R) концентраций $AsINH$ и INH теоретической смесью из четырех нормальных распределений

Для последующего практического использования полученной оценки выделены три интервала отношения R : $0-0,28$; $0,28-0,37$; $0,37-1$. При этом левый интервал отнесен к достоверно медленным, правый интервал — к достоверно быстрым, а средний — к промежуточным, или предбыстрым ацетиляторам, т. е. распределение фенотипа ацетилирования имеет тримодальный характер.

Таким образом, в исследуемой группе 91 (71 %) человек определен как медленный ацетилятор, 25 (19 %) — как быстрый, а 13 (10 %) — как промежуточный.

Хотя недавние данные дали основание полагать, что быстрые и средние ацетиляторы все же разные фенотипы, для удобства большинство авторов делят ацетиляторный статус на группы медленных и быстрых ацетиляторов [2], при этом промежуточному типу придают статус быстрого ацетилятора. Это объясняется тем, что способность к быстрому ацетилированию наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому быстрые ацетиляторы являются либо гомозиготами по гену быстрого ацетилирования, либо гетерозиготами. А гетерозигот по этому признаку ряд авторов относит к промежуточным ацетиляторам. Ис-

ходя из этого, по данным настоящего исследования, 29 % здоровых добровольцев имеют статус быстрого ацетилятора. Программа многомерного и одномерного анализа данных МОНАДА [4] позволяет определить соотношение фенотипов ацетилирования у европеоидов Гомельского региона. Медленный тип ацетилирования встречается у 66 % населения, а быстрый — у 34 %.

Соотношение обоих ацетиляторных фенотипов варьирует в различных географических зонах и популяциях [1, 2], однако полученные в этом исследовании результаты сопоставимы с данными других авторов. Например, среди европеоидов Германии частота встречаемости медленных ацетиляторов колеблется от 62 до 71 % [5, 6], у европеоидов Франции данный показатель варьирует от 53 до 61,3 % [7]. В странах СНГ исследования подобного типа весьма немногочисленны, а данные ограничены. Так, И. В. Голденкова-Павлова с соавторами установила, что частота медленных ацетиляторов в московской выборке волонтеров составляет 47 % [8], а согласно результатам исследования С. Ю. Гармонова, медленный тип ацетилирования встречается у 55 % здоровых добровольцев Казани [9]. В Республике Беларусь изучение вари-

бельности фенотипа N-ацетилтрансферазы до настоящего времени не проводилось.

Установлено, что среди медленных ацетиляторов было 32 (35%) мужчины и 59 (65 %) женщин, среди быстрых ацетиляторов — 6 (24 %) мужчин и 19 (76 %) женщин, среди промежуточных — 8 (62 %) мужчин и 5 (38 %) женщин.

Таблица 2 — Анамнестические и антропометрические характеристики здоровых добровольцев в зависимости от фенотипа ацетилирования

Параметр	Медленные ацетиляторы	Средние ацетиляторы	Быстрые ацетиляторы
Возраст (лет)	Me = 37,00 95 % ДИ: 26,0–41,21)	Me = 36,00 (95 % ДИ: 22,47–42,45)	Me = 36,00 (95 % ДИ: 28,17–45,22)
Масса тела (кг)	Me = 68,00 (95 % ДИ: 64,00–75,21)	Me = 77,00 (95 % ДИ: 56,00–84,68)	Me = 68,00 (95 % ДИ: 54,39–80,00)

При изучении статистической взаимосвязи фенотипа ацетилятора с характеристиками здоровых добровольцев не установлено ассоциации активности NAT 2 с полом ($\tau = -0,047$, $p = 0,42$) добровольцев, их возрастом ($\tau = -0,004$, $p = 0,94$), массой тела ($\tau = -0,01$, $p = 0,86$) и пристрастием к курению ($\tau = -0,112$, $p = 0,08$).

Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований. Например, P. A. Philip с соавторами доказали отсутствие корреляции фенотипа ацетилирования с полом (мужчины — 63:37, женщины — 59:41; $p > 0,05$), возрастом ($t = 0,21$, $p > 0,05$; $\chi^2 = 0,74$, $p > 0,1$) и массой тела ($t = 1,25$, $p > 0,05$; $r_s = -0,053$, $p > 0,5$) обследованных добровольцев [10]. С. В. Ambrosone с соавторами не выявили ассоциации активности NAT2 и курением (отношение быстрый/ медленный ацетилятор составило 37:63 и 41:59 среди курящих и некурящих соответственно, $p > 0,05$) [11].

У здоровых добровольцев концентрации AcINH и INH находились в пределах от 0,66 до 3,5 мкг/мл (Me = 1,4 мкг/мл; 95 % ДИ: 1,24–1,5) и от 1,62 до 77,8 мкг/мл (Me = 8,1 мкг/мл; 95 % ДИ: 5,8–9,53) соответственно. Концентрация AcINH у медленных метаболитаторов варьировала от 0,66 до 2,2 мкг/мл (Me = 1,33 мкг/мл; 95 % ДИ: 1,2–1,5) и была статистически достоверно ниже, чем у быстрых ацетиляторов, у которых она колебалась от 0,75 до 3,5 мкг/мл (Me = 1,6 мкг/мл; 95 % ДИ: 1,2–1,8; $U = 794,00$; $p = 0,02$). В то же время не установлены статистически достоверные различия по этому показателю между медленными и промежуточными ацетиляторами, для которых концентрация AcINH варьировала в интервале от 0,66 до 2,49 мкг/мл (Me = 1,6 мкг/мл; 95 % ДИ: 0,96–2,11; $U = 446,00$; $p = 0,15$). Концентрация INH у медленных ацетиляторов находилась в диапазоне от

Анамнестические и антропометрические характеристики здоровых добровольцев в зависимости от фенотипа ацетилирования представлены в таблице 2. Среди курящих обследованных индивидов 18 (85 %) человек отнесены к медленным ацетиляторам, 2 (10 %) — к быстрым ацетиляторам и 1 (5 %) — к промежуточным.

3,24 до 77,8 мкг/мл (Me = 10,14 мкг/мл; 95 % ДИ: 9,18–10,99) и была достоверно выше, чем у лиц с быстрым ацетилированием, где она менялась от 1,62 до 6,8 мкг/мл (Me = 2,7 мкг/мл; 95 % ДИ: 2,33–3,41; $U = 69,00$ $p < 0,0001$). Установлены статистически достоверные различия по этому показателю между медленными и промежуточными ацетиляторами, для которых концентрация INH варьировала в интервале от 2,14 до 8,45 мкг/мл (Me = 4,8 мкг/мл; 95 % ДИ: 3,30–7,11; $U = 159,00$; $p < 0,0001$).

Такие результаты соответствуют представлениям о процессах ацетилирования у медленных ацетиляторов, характеризующихся относительно низкой активностью фермента N-ацетилтрансферазы. В этом случае концентрация исходного тест-препарата в биологической жидкости повышена, в то время как концентрация его ацетилированного метаболита снижена по сравнению с быстрыми ацетиляторами. Этот факт подтвержден и результатами других исследований. Например, в исследовании А. К. Azad Khan с соавторами установлены статистически значимые отличия в уровне общего ($t = 3,7$; $p < 0,001$), свободного ($t = 9,2$; $p < 0,0001$) и ацетилированного сульфацида ($t = 7,1$; $p < 0,001$) между быстрыми и медленными ацетиляторами [12]. По результатам исследования G. Ramachandran с соавторами, средняя концентрация свободного изониазида в моче у медленных ацетиляторов была $29,6 \pm 1,9$ мкг/мл в сравнении с $15,2 \pm 3,0$ мкг/мл у быстрых ацетиляторов ($p < 0,01$) [13].

Опираясь на выделенные три интервала на оси отношения R разработана формула, определяющая адекватную дозу изониазида каждому конкретному пациенту, имеющему свое индивидуальное отношение (r) концентраций AcINH и INH:

$$D_a(r) = \begin{cases} 0, & \text{если } r < 0.28 \text{ и препарат } a \text{ токсичен,} \\ 0, & \text{если } r > 0.37 \text{ и препарат } a \text{ не эффективен,} \\ \text{иначе} \\ D_{a,min} + (D_{a,cp} - D_{a,min}) \cdot r / 0.28, & \text{если } r \leq 0.28 \\ D_{a,cp} + (D_{a,max} - D_{a,cp}) \cdot (r - 0.28) / 0.52, & \text{если } r > 0.28 \end{cases}$$

где: $D_{a, min}$ — минимальная терапевтическая доза препарата а; $D_{a, max}$ — высшая терапевтическая доза препарата а; $D_{a, cp}$ — средняя терапевтическая доза препарата а.

Применение представленной формулы целесообразно для индивидуализации терапии изониазидом, например, пациентам, страдающим туберкулезом легких, что позволит оптимизировать лечение и избежать развития нежелательных явлений.

Заключение

1. У европеоидов Гомельского региона выявлено тримодальное распределение фенотипа ацетилирования с соотношением медленных, промежуточных и быстрых ацетиляторов — 71, 10 и 19 % соответственно.

2. Не установлена взаимосвязь ацетиляторного фенотипа с полом ($\tau = -0,047$, $p = 0,42$) индивидов, их возрастом ($\tau = -0,004$, $p = 0,94$), массой тела ($\tau = -0,01$, $p = 0,86$) и пристрастием к курению ($\tau = -0,112$, $p = 0,08$).

3. Определение статуса ацетилятора позволяет индивидуализировать терапию и определить для каждого пациента эффективную дозу изониазида.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бажора, Ю. И. Фармакогенетика: достижения и перспективы / Ю. И. Бажора. — Одесса: Друк, 2003. — 140 с.
2. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.

3. Прогностические фармакогенетические аспекты индивидуальной лекарственной переносимости — нерешенные проблемы и перспективы / О. А. Яковлева [и др.] // Укр. хіміотер. журнал. — 2000. — № 1. — С. 63–70.

4. Осипенко, Н. Б. Методические и программно-технологические средства оценки и анализа сезонной динамики доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов / Н. Б. Осипенко и др. // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. — 2004. — № 6 (27). — С. 171–176.

5. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M. Hildebrand, W. Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 525–526.

6. Concordance between the deduced acetylation status generated by high-speed: real-time PCR based NAT2 genotyping of seven single nucleotide polymorphisms and human NAT2 phenotypes determined by a caffeine assay / H. P. Rihs [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 376, № 1/2. — P. 240–243.

7. Acetylation phenotypes and biological variation in a French Caucasian population / Z. B. Pontes [et al.] // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1993. — Vol. 31, № 2. — P. 59–68.

8. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1443–1450.

9. Оценка фенотипов ацетилирования и окисления у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Ю. Гармонов [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 29–35.

10. Influence of age, sex and body weight on the dapsone acetylation phenotype / P. A. Philip [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 23, № 6. — P. 709–713.

11. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and breast cancer risk / C. B. Ambrosone [et al.] // J.A.M.A. — 1996. — Vol. 276, № 18. — P. 1494–1501.

12. Azad Khan, A. K. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man / A. K. Azad Khan, M. Nurazzaman, S.C. Truelove // Journal of Medical genetics. — 1983. — Vol. 20. — P. 30–36.

13. Urine levels of rifampicin and isoniazid in asymptomatic HIV-positive individuals / G. Ramachandran [et al.] // Indian J. Med. Res. — 2007. — Vol. 125, № 6. — P. 763–766.

Поступила 23.10.2009

УДК 796.071.2:612.766.1

ОЦЕНКА ТЕКУЩЕГО СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СПОРТСМЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА «ОМЕГА-С»

Л. Л. Шилович

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен анализ показателей функционального и физического состояния спортсменов по данным комплекса «Омега-С». Он показал хорошую сопряженность процессов тренированности, энергетического обеспечения и психо-эмоционального состояния. Интегральный показатель спортивной формы соответствует оценке «хорошее».

Ключевые слова: спортсмены, показатель процессов тренированности, энергетическое обеспечение, психо-эмоциональное состояние, комплекс «Омега-С».

ESTIMATION OF THE CURRENT CONDITION OF THE FUNCTIONAL AND PHYSICAL FORM OF SPORTSMEN APPLICATION OF THE HARDWARE-SOFTWARE COMPLEX «OMEGA-S»

L. L. Shilovich

Gomel State Medical University

The analysis of indicators of a functional and physical condition of sportsmen according to a complex «Omega-with» is presented. The analysis of data has shown a good associativity of processes level of the sports form power maintenance and a psychoemotional condition. The integrated indicator of the sports form corresponds to an estimation «good».

Key words: sportsmen, indicator of processes level of the sports form, power maintenance, psychoemotional condition, complex «Omega-S».

Введение

Эффективность оптимального планирования и осуществление тренировочного процесса определяется наличием исчерпывающей, объективной и своевременной информации о состоянии спортсмена и о характере внешних воздействий на него. В связи с этим для оценки состояния организма спортсмена в настоящее время широко используются средства и методы комплексного контроля с автоматизированными системами математического анализа информации. Однако при этом возникают трудности, связанные с усложнением системы подготовки спортсменов; отставанием качества контроля от требований по организации спортивной тренировки как управляемого процесса; увеличением числа измеряемых показателей и сложностью системы их математической обработки и интерпретации [1]. Поэтому заслуживает интерес методика оценки функционального и физического состояния спортсменов с применением программно-аппаратного комплекса «Омега-С», который позволяет объективно оценить общее состояние организма спортсмена и определить последующую спортивную нагрузку на основе объективных данных. В основу функционирования заложена информационная технология анализа биоритмологических процессов, протекающих в организме человека. Для оценки функционального и физического состояния профессиональных спортсменов разработаны высокоинформативные показатели:

- уровень адаптации к физическим нагрузкам;
- степень тренированности;
- уровень энергетического обеспечения физических нагрузок;
- текущее психо-эмоциональное состояние;
- интегральный показатель «спортивной формы».

В режиме динамического наблюдения возможно контролировать функциональное состояние спортсмена, оценивать уровень тренировочной и соревновательной нагрузки, а также эффективность различных методов восстановления и профилактики.

Для программно-аппаратного комплекса «Омега-С» разработана модель дистанционного модуля регистрации сигнала ЭКГ. Для передачи ЭКГ в этом модуле используется USB-интерфейс для связи с портативным компьютером. Программное обеспечение комплекса «Омега-С» выполнено для Windows XP и обладает всем спектром возможностей современных операционных систем [2]. Для данной версии разработаны режимы мониторинга в реальном масштабе времени (контроль показателей физического состояния осуществляется непосредственно в процессе записи ЭКГ), биологической обратной связи (определение показателя саморегуляции и проведения коррекции психо-эмоционального состояния), скрининг-диагно-

стики, регистрации и анализа ЭКГ по 12-ти отведениям, электронная медицинская карта пациента.

Цель исследования — информация о текущем состоянии спортивной формы у спортсменов 17–20 лет для дальнейшего планирования тренировочного процесса. Исследование проведено на базе Научно-практического центра спортивной медицины г. Гомеля.

Материал и метод

Обследованы спортсмены, тренирующиеся в различных видах спорта (бокс, футбол, вольная борьба, спортивная гимнастика, академическая гребля, баскетбол, волейбол, гребля на байдарках, плавание), с применением программно-аппаратного комплекса «Омега-С». Группа состояла из 35 человек, представлена юношами и девушками. Возраст спортсменов от 17 до 20 лет. Обследования выполнены в 9–12 часов.

Для получения информации регистрация ЭКГ выполнялась в течение 5 минут (запись 300 кардиоциклов). Ритмы головного мозга оценивались по сигналу ЭКГ на базе разработанной программы соотношения биоритмов мозга и миокарда. Обследуемым проводили регистрацию электрокардиограммы в положении сидя, электроды накладывали в область запястий (I стандартное отведение). При оценке состояния организма спортсменов осуществляли:

1. Вариационный анализ ритмов сердца — оценка уровня текущей тренированности.
2. Нейродинамический анализ — оценка ресурсов регуляции (энергетическое обеспечение организма).
3. Картирование биоритмов мозга — для оценки психо-эмоционального статуса.
4. Фрактальный анализ биоритмов мозга, позволяющий оценить гармоничность биоритмов и сделать вывод о соответствии достигнутого уровня тренированности текущим, реальным возможностям организма.

Заключение об уровне физического и психо-эмоционального состояния спортсмена в соответствии с программой ПАК «Омега-С» выводилось в суммирующих градациях:

1. Физическое состояние отличное, показатель спортивной формы — 5 баллов.
2. Физическое состояние хорошее, показатель спортивной формы — 4 балла.
3. Физическое состояние удовлетворительное, показатель спортивной формы — 3 балла.
4. Физическое состояние неудовлетворительное, показатель спортивной формы — 2 балла.
5. Физическое состояние плохое, показатель спортивной формы — 1 балл.

Данные исследования заносились с помощью функции экспорта в таблицы Excel. Статистическая обработка результатов проводилась программой «Statistica» 7.0.

Результаты и обсуждение

В результате обследования программно-аппаратным комплексом «Омега-С» спортсменов

были получены 50 значений показателей физического развития, функциональной готовности и показателей статистической обработки информации, представленные в таблице 1. Для оценки ис-

тинного размаха выборки и центральной тенденции измерений при обработке значений в программе «Statistica» 7.0 были использованы медиана, нижний и верхний квартиль.

Таблица 1 — Показатели функционального и физического состояния комплекса «Омега-С»

Показатели	Среднее и стандартное отклонение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Частота сердечных сокращений, уд./мин	69,91 ± 9,00	64,00	69,00	75,00
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	71,28 ± 20,70	60,64	76,86	87,78
B — Уровень тренированности организма, %	77,94 ± 22,22	57,81	86,74	95,55
C — Уровень энергетического обеспечения, %	60,28 ± 17,21	45,65	61,66	70,97
D — Психо-эмоциональное состояние, %	62,46 ± 15,04	52,63	66,90	72,90
H — Интегральный показатель спортивной формы, %	67,99 ± 17,59	57,24	73,70	83,45
Средний RR-интервал, мс	870,25 ± 102,70	795,59	858,51	931,58
Индекс вегетативного равновесия, у.е.	140,84 ± 96,00	79,52	108,08	182,97
ВПР — вегетативный показатель ритма	0,30 ± 0,08	0,25	0,30	0,37
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	38,56 ± 13,15	28,30	35,15	49,74
Индекс напряженности, у.е.	92,84 ± 67,35	50,39	67,65	127,06
Ik — Значение коэф-та корреляции после первого сдвига	0,56 ± 0,22	0,43	0,59	0,73
m0 — Число сдвигов, в результате которых значение коэф-фициента корреляции становится отрицательным (<0)	23,46 ± 29,28	3,00	6,00	37,00
АМо — Амплитуда моды, %	31,56 ± 11,18	23,69	28,72	37,54
Мо — Мода, мс	843,43 ± 120,15	760,00	840,00	920,00
dX — Вариационный размах, мс	260,31 ± 78,49	193,00	259,00	305,00
СКО (SDNN) — Среднее квадратическое отклонение, мс	54,51 ± 18,27	38,76	55,02	68,28
N СКО	117,29 ± 90,29	51,51	84,43	163,87
B1 — Уровень тренированности, %	77,09 ± 24,55	57,81	86,73	95,55
B2 — Резервы тренированности, %	60,25 ± 23,7	48,82	64,18	78,79
NRV index триангулярный индекс	13,07 ± 3,92	10,61	13,00	15,67
HRV индекс 40	74,26 ± 5,93	69,55	73,66	77,40
NN50 — Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	87,40 ± 61,35	46,00	81,00	144,00
PNN50 — Доля NN50, выраженная в процентах	30,03 ± 21,07	15,86	27,83	50,17
SDSD — Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, мс	0,04 ± 0,02	0,03	0,04	0,05
RMSSD — Квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-интервалов, мс	51,08 ± 24,66	36,46	47,59	68,70
WN 1–8	0,18 ± 0,05	0,16	0,17	0,21
WN 1–40	0,27 ± 0,08	0,20	0,28	0,32
WN 5–8	0,03 ± 0,02	0,00	0,02	0,05
WN 5–40	0,21 ± 0,053	0,16	0,20	0,24
WAM 5–8	0,21 ± 0,06	0,17	0,22	0,24
WAM 5–40	0,27 ± 0,08	0,20	0,28	0,32
WAM 10–8	0,18 ± 0,06	0,13	0,17	0,21
WAM 10–40	0,27 ± 0,08	0,20	0,28	0,32
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс ²	1135,83 ± 145,17	357,68	848,14	1580,02
LF — Низкочастотный компонент, мс ²	1013,94 ± 586,49	580,89	961,74	1369,96
LF/HF	1,81 ± 1,792	0,56	1,18	2,39
Total — Полный спектр частот, мс ²	3052,90 ± 1924,56	1391,39	2789,01	4297,79
C1 — Уровень энергетического обеспечения, %	59,45 ± 18,11	45,65	61,66	70,96
C2 — Резервы энергетического обеспечения, %	67,75 ± 17,82	61,18	69,26	82,24
Коды с нарушенной структурой, %	10,40 ± 22,15	0,00	0,00	3,42
Коды с измененной структурой, %	52,19 ± 29,18	25,71	51,43	78,86
Коды с нормальной структурой, %	37,40 ± 33,55	0,00	22,28	66,57
Показатель анаболизма, у.е.	113,68 ± 43,75	82,00	117,00	147,00
Энергетическое обеспечение, у.е.	219,28 ± 86,51	167,00	212,00	285,00
Энергетический баланс	3,32 ± 14,04	0,790	0,960	1,160
Показатель катаболизма, у.е.	105,60 ± 46,22	65,00	99,00	140,00
Параметр Z	0,39 ± 0,15	0,30	0,37	0,51
D1 — Уровень управления, %	62,02 ± 15,45	49,29	66,90	72,90
D2 — Резервы управления, %	56,53 ± 19,32	42,56	57,08	70,69

При анализе полученных данных по результатам обследования спортсменов возможно сделать следующие обобщающие выводы о состоянии организма. Уровень функционирования си-

нусового узла демонстрируют следующие показатели: значение моды (Мо), как интегрального показателя продолжительности интервалов от R-R, колеблется в пределах нормы, что говорит об

эйтоническом уровне функционирования синусового узла. Амплитуда моды АМ, равняющаяся 31,56 % при норме — АМо = 30–50 %, подтверждает это и отражает стабильность ритма без значительных преобладаний симпатического либо парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на синусовый узел проводящей системы сердца. Значение вариационного размаха $dx = 260,31$ мс, являющегося по сути шириной основания выводимой в результате обследования гистограммы количества RR-интервалов, показывает состояние вегетативного равновесия регуляции работы сердца. Это же отмечается по показателям WN и WAM, отражающих ширину купола гистограммы и процентное отклонения от численного значения АМо. WN 5–40 % = 0,21 мс и WAM 10–40 % = 0,27 мс при норме распределения от 0,15 до 0,45 мс также соответствуют состоянию вегетативного равновесия в регуляции работы сердца. Среднее квадратное отклонение (СКО), показатель динамики ритмов сердца и вегетативной регуляции ритма, равный 54,51 мс, говорит об отсутствии усиления влияния симпатического либо парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на синусовый узел сердца. Все вышеперечисленные факторы подтверждаются нормальными средними показателями индекса вегетативного равновесия, вегетативным показателем ритма и индексом напряженности. Однако в полученных показателях ИВР — индекса вегетативного равновесия и ИН — индекса напряженности верхний квартиль превышает норму, равную для ИВР = 35–45 и ИН = 10–100, что может говорить о превалировании симпатических влияний на ритм сердца у некоторых спортсменов. Следует отметить, что для спортсменов в норме характерно значительное преобладание парасимпатических влияний на синусовый ритм сердца. Повышение показателя соотношения частот LF/HF = 1,81 (при норме 1,0) в нашем обследовании подтверждает превалирование симпатических влияний и указывает о некоторой рассогласованности в регуляции кардиоритма. Но об общей тенденции данного явления говорить нельзя, так как показатель высоких частот (HF), характерных для парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, выше уровня (LF) низких частот, характерных для симпатического отдела. Подтверждением является интегральный показатель Total, соответствующий норме (2000–9000 мс²) [3].

О функциональном состоянии обследованных спортсменов можно судить по показателям А — уровне адаптации к физическим нагрузкам, В — уровне тренированности, С — уровне энергетического обеспечения, D — психо-эмоциональном состоянии, H — интегральном показателе спортивной формы. Данные показатели находятся в пределах нормы (нижняя граница нормы для каждого показателя равна 60 %). Выявились наличие кодов с измененной и нарушенной структурой, что

свидетельствует скорее о некоторой перетренированности спортсменов. При сравнении схожих показателей, полученных в результате обследования В1 — уровня тренированности с В2 — резервами тренированности, С1 — уровня энергетического обеспечения с С2 — резервами энергетического обеспечения; D1 — уровня управления с D2 — резервами управления, явных отличий в их величинах не наблюдается, что говорит о сопряженности данных процессов. Однако при сравнении показателей энергетического обеспечения и психо-эмоционального состояния по отношению к уровню текущей тренированности организма можно отметить некоторое снижение в их величинах. В этом случае при длительном сохранении данной тенденции возможны неблагоприятные изменения временно благополучного показателя текущей тренированности за счет снижения резервов регуляции и психо-эмоционального статуса, что отражается в величине интегрального показателя спортивной формы.

В результате анализа полученных данных можно сделать вывод о хорошем физическом и функциональном состоянии организма спортсменов 17–20-летнего возраста.

Выводы

При анализе данных ритмов сердца в результате обследования спортсменов можно сделать обобщающий вывод об эйтоническом уровне функционирования синусового узла и о хорошем физическом состоянии спортсменов. Анализ показателей функционального состояния обследованных спортсменов показал хорошую сопряженность процессов тренированности, энергетического обеспечения и психо-эмоционального состояния.

Заключение

Программно-аппаратный комплекс «Омега-С» в настоящее время имеет важное значение в учебно-методическом обеспечении тренировочного процесса на всех его этапах, начиная от подготовительного и завершая соревновательными периодами. При этом может быть обеспечен контроль за состоянием спортивной формы, не допускающий ее «провального» снижения с высоким риском случайной травматизации спортсменов и развития синдрома перетренированности. Своевременный контроль позволяет максимально уменьшить избыточное физиотерапевтическое или медикаментозное воздействие на спортсмена с учетом его индивидуальных функциональных возможностей, что позволит сократить сроки реабилитации после травм, болезней или иных неблагоприятных ситуаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мак-Дугала, Дж. Физиологическое тестирование спортсмена высокого класса / Дж. Мак-Дугала, Г. Уэнгера, Г. Грина. — Киев: Олимпийская литература, 1998. — 300 с.
2. Система комплексного компьютерного исследования физического состояния спортсменов «Омега-С»: документация пользователя. — СПб.: Динамика, 2006. — 64 с.
3. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. — М.: Медицина, 1979. — 256 с.

Поступила 11.02.2010

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 615.9:615.375

**ИССЛЕДОВАНИЕ 24-ЭПИБРАССИНОЛИДА
В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ****Ю. Д. Коваленко¹, Н. М. Чашина¹, М. И. Завадская², А. В. Адамович², Н. Н. Вейalkина²,
Т. М. Юрага¹, А. Н. Бычкова¹, Е. В. Рыжова¹, Т. А. Жуковец¹**¹Белорусская медицинская академия последипломного образования²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси

В статье приведены данные по исследованию потенциального токсического действия субстанции 24-эпибрассинолида в ходе хронического 60-суточного эксперимента. Установлено, что при длительном введении в составе корма 24-эпибрассинолид оказывает влияние на липидный, белковый и пигментный обмен, изменяет ряд гематологических показателей.

Ключевые слова: 24-эпибрассинолид, токсикологические, биохимические и гематологические исследования.

**STUDY OF 24-EPIBRASSINOLID SUBSTANCE
IN CHRONIC EXPERIMENT ON WHITE RATS****Y. D. Kovalenko¹, N. M. Chaschina¹, M. I. Zawadskaya², A. V. Adamovich²,
N. N. Veyalkina², T. M. Yuraga¹, A. N. Bychkova¹, E. V. Ryzhova¹, T. A. Zhukovets¹**¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

In the course of the 24-epibrassinolide substance toxicological study during a period of 60 days chronic experiment. It has established that adding in the diet over a long period of time 24-epibrassinolide exert influence on lipidic, albuminous and pigmental metabolism, change a number of hematology indices including granulocytes and a granulocytes ratio.

Key words: 24-epibrassinolide, toxicological, biochemical and hematology study.

Введение

Вещества стероидной структуры широко представлены в природе, в том числе в качестве физиологически активных веществ, таких как гормоны и витамины. Широкий спектр их действия уже в микроконцентрациях, а также возможность оказывать влияние на различные типы организмов обуславливают активный интерес к ним, в том числе с целью разработки препаратов для применения в медицине, спорте, сельском хозяйстве.

В последние годы большое внимание уделяется изучению группы фитогормонов — брассиностероидов, выполняющих регуляторную функцию на различных этапах жизни растений: рост и деление клетки, формирование и созревание семян, прирост биомассы, приспособление растений к условиям окружающей среды и т. д. [1, 2].

Препараты, разработанные на их основе, широко применяются в растениеводстве в качестве регуляторов роста и развития растений с ярко выраженным антистрессовым и адаптогенным действием [2–4].

Помимо безусловного влияния брассиностероидов на растительный организм имеется

достаточное количество публикаций об их активности (в частности, 24-эпибрассинолида) в отношении некоторых микроорганизмов, насекомых, рыб и млекопитающих [4–7]. Это определяется их сходством с гормонами, вырабатываемыми в животном организме: по структуре брассиностероиды наиболее близки к экдизонам — стероидным гормонам насекомых [4].

Использование препаратов, содержащих вещества стероидной структуры, сходной с гормонами животных, может быть сопряжено с развитием токсических и нежелательных последствий. Данное обстоятельство обуславливает необходимость всестороннего изучения подобных веществ и препаратов в отношении безопасности их длительного применения, особенно у млекопитающих.

Целью работы было исследование возможных токсических эффектов субстанции 24-эпибрассинолида у лабораторных животных (белые крысы) при многократном пероральном введении в течение 30 и 60 суток.

Материал и метод исследования

Эксперимент осуществлен на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории БелМАПО в рамках выполнения иннова-

ционного проекта «Разработать технологию и организовать производство биологически активных добавок к пище на основе растительных стероидов, повышающих адаптивность организма к физическим нагрузкам», при выполнении этапа по оценке токсикологических свойств разрабатываемой биологически активной добавки к пище.

Исследования проводили на белых беспородных крысах, во время опыта находившихся в условиях стационарного вивария БелМАПО на стандартном рационе, в соответствии с требованиями и рекомендациями, изложенными в нормативных и научно-методических документах [8–12]. Использованы активные животные без видимых признаков заболевания, охотно поедавшие корм, с гладким и блестящим шерстным покровом и нормальной окраской видимых слизистых оболочек. Группы из 20 животных были сформированы с учетом пола и веса животных (разброс по массе тела внутри группы не превышал 10 %).

Поскольку исследуемое вещество имеет высокую биологическую активность уже в микродозах, исходная субстанция 24-эпибрассинолида исследовалась в смеси с порошком глюкозы (в целях стандартизации приготовления суточных навесок). Принимая во внимание необходимость ежедневного введения значительного количества глюкозы и, как следствие, вероятность проявления самостоятельных эффектов, не связанных с действием 24-эпибрассинолида, кроме контрольной группы (интактные животные) была сформирована группа сравнения из животных, получавших эквивалентную дозу глюкозы (6 г/кг) в течение всего срока эксперимента. Действие смеси исследовано в трех дозах, которые составили в пересчете на 24-эпибрассинолид 0,078, 0,388 и 0,775 мг/кг (соответственно группы Д1, Д2 и Д3).

При расчете минимальной исследуемой дозы (Д1) исходили из предполагаемой максимальной эффективной суточной дозы для человека, поскольку при исследовании потенциальной опасности острого отравления полулетальную дозу (ЛД₅₀) установить не удалось (ввиду отсутствия летальных исходов). Коэффициенты запаса для более высоких доз (Д2 и Д3) составили, соответственно, 50 и 100.

При пересчете доз для лабораторных животных использовали коэффициент соотношения поверхности тела к массе, который для крыс равен 6,2 [13].

Введение исследуемой порошкообразной смеси осуществляли путем ежедневного контролируемого индивидуального скармливания, смешивая ее с небольшой порцией еды (вязкая каша).

В ходе всего срока эксперимента периодически проводилась оценка общего состояния животных по следующим критериям: внешний вид (состояние шерстного покрова, окраска кожных покровов и видимых слизистых оболочек), двигательная активность, пищевое поведение, потребление воды, экскреторная функция.

По истечении 30 и 60 суток животных выводили из эксперимента путем одномоментной декапитации на фоне тиопенталового наркоза, после чего отбирали биоматериал (кровь) для биохимических и гематологических исследований.

При проведении биохимического анализа использовали методы количественного определения в сыворотке крови следующих компонентов: концентрация общего холестерина (энзиматический метод Триндера), триглицеридов (энзиматический колориметрический метод), общего белка (биуретовый метод), мочевины (ферментативный уреазный метод), креатинина (метод Поппера), глюкозы (ферментативный метод), активность аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) (кинетический метод).

Для исследования общего анализа мочи использовали утреннюю порцию, хорошо перемешанную, не центрифугированную, без консервантов. Сбор осуществлялся в специальные пластиковые емкости во время нахождения животных в индивидуальных клетках комплекса мониторинга метболизма.

Общие свойства мочи — количество, цвет, прозрачность, наличие осадка определяли визуально; относительную плотность, pH, наличие глюкозы, кетоновых тел, нитритов, белка, уробилиногена, билирубина, крови, гемоглобина, лейкоцитов — экспресс-тестом с помощью диагностических тест-полосок ФАН (Чехия) для полуколичественного анализа мочи.

Гематологические исследования проводили на автоматическом анализаторе крови «Medonic CA 620» («Boule Medical AB», Швеция) с расчетом 13 параметров: количество эритроцитов, тромбоцитов и показатели, характеризующие их: ширина распределения и среднечелочный объем, гематокрит, тромбоцит, относительное содержание больших тромбоцитов, концентрация гемоглобина, среднечелочное содержание и концентрация гемоглобина.

Лейкоцитарная формула определялась путем визуального подсчета количества форменных элементов в мазке; СОЭ — общеклиническим методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica» 6.0. Результаты статистической обработки данных представлены в таблицах в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической.

Лейкоцитарная формула определялась путем визуального подсчета количества форменных элементов в мазке; СОЭ — общеклиническим методом.

Результаты и обсуждение

Часть 1

При введении в составе корма субстанции 24-эпибрассинолида белым крысам в течение 30 суток во всех исследованных дозах гибели животных не происходило.

За весь период наблюдения не были выявлены отличия по общему состоянию животных опытных и контрольных групп: шерстный покров, цвет кожи и видимых слизистых оболочек, а также поведение животных всех групп заметно не различались. К концу эксперимента все животные имели положительный прирост массы тела.

Результаты биохимического исследования крови представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, изменение биохимических показателей имело место в крови животных как опытных групп, так и группы сравнения. В частности, наблюдалось снижение уровня общих липидов во всех исследованных дозах, при этом снижение в группах Д1 и Д2 было достоверным относительно контроля.

Уровень общего холестерина заметно вырос только в группе сравнения и в группе с

минимальной дозой субстанции. В остальных группах данный показатель был на уровне контрольных значений.

Принимая во внимание увеличение уровня триглицеридов у животных, получавших только глюкозу, его изменение в опытных группах носило разнонаправленный характер, но в целом концентрация триглицеридов была выше во всех группах по сравнению с контролем.

К концу эксперимента достоверное снижение во всех группах было отмечено для таких показателей, как уровень общего белка и мочевины. При этом степень снижения несколько отличалась как между опытными группами и группой сравнения, так и внутри опытных групп. Колебания концентрации креатинина имели сходную динамику с изменением уровня мочевины (с тенденцией к ее увеличению), но были недостоверными.

Таблица 1 — Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс после введения субстанции в течение 30 суток

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Общие липиды, г/л	4,3 ± 0,05	4,2 ± 0,17	4,05 ± 0,09*	4,1 ± 0,12*	4,0 ± 0,23
Общий холестерин, ммоль/л	1,0 ± 0,07	1,2 ± 0,06*	1,2 ± 0,08	1,0 ± 0,09	1,0 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л	0,6 ± 0,06	0,9 ± 0,13*	0,7 ± 0,05	1,2 ± 0,14*	0,7 ± 0,07
Общий белок, г/л	69,9 ± 1,33	61,4 ± 1,60*	65,3 ± 1,29*	66,2 ± 1,39*	62,1 ± 1,53*
Мочевина, ммоль/л	8,1 ± 0,09	7,1 ± 0,30*	7,4 ± 0,33	6,4 ± 0,37*	6,7 ± 0,21*
Креатинин, мкмоль/л	54,1 ± 2,87	59,6 ± 5,08	63,1 ± 4,42	52,2 ± 1,62	56,5 ± 2,98
Глюкоза, ммоль/л	8,2 ± 0,14	6,0 ± 0,64*	6,5 ± 0,23*	7,9 ± 0,25	7,0 ± 0,38*
Билирубин, мкмоль/л	9,3 ± 0,12	9,7 ± 1,04	12,7 ± 0,56*	10,6 ± 0,37*	11,9 ± 0,51*
ЛДГ, Е/л	2417 ± 112,7	3545 ± 363,9*	3481 ± 286,26*	3432 ± 257,3*	4012 ± 236,2*
АлАТ, Е/л	85,1 ± 2,73	83,3 ± 3,57	71,65 ± 3,30***	83,9 ± 1,91	77,7 ± 4,31
АсАТ, Е/л	211,9 ± 7,70	196,2 ± 11,53	210,77 ± 9,51	217,1 ± 13,58	227,7 ± 7,24
ЩФ, Е/л	160,9 ± 6,34	209,4 ± 21,96	169,23 ± 10,08	189,6 ± 21,49	206,8 ± 14,36

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p \leq 0,05$).

На 30 сутки уровень глюкозы заметнее всего снизился в группе сравнения, несколько выше он был в опытных группах, хотя и оставался достоверно ниже контроля. Исключение составила только группа Д2, где концентрация глюкозы в сыворотке крови была на уровне контрольных показателей. Концентрация билирубина повысилась во всех группах, причем в опытных группах это изменение было достоверно.

Изменение активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы по сравнению с контролем, вероятно, носит дозозависимый характер. Однако достоверное увеличение имеет место только в случае с лактатдегидрогеназой; для аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы эти изменения остаются на уровне тенденций.

Изменение активности аланинаминотрансферазы было достоверно только в группе Д1 (причем как относительно контроля, так и

группы сравнения), хотя некоторое снижение данного показателя заметно и для группы Д3.

Как видно из приведенных данных, субстанция, содержащая 24-эпибрассинолид, при многократном введении оказывает влияние практически на все виды обмена: липидный, белковый, пигментный, углеводный. Хотя, что касается последнего, в частности, снижения уровня глюкозы, то оно, вероятно, в большей степени связано с длительным приемом достаточно высоких доз глюкозы либо совместным влиянием глюкозы и 24-эпибрассинолида.

Изменение многих показателей внутри опытных групп (Д1-Д3) носило разнонаправленный характер как по сравнению с контролем, так и с группой сравнения. Наиболее выделяющейся оказалась группа Д2, в которой изменение анализируемых показателей часто не соответствовало общей тенденции. Учитывая гормональную природу брассиностерои-

дов, можно предположить, что различные концентрации 24-эпибрассинолида могли вызвать разнонаправленные реакции или что доза, вводимая животным группы Д2, была близка к физиологически значимой.

Суточный диурез животных контрольной группы, группы сравнения и групп Д1, Д2, Д3 составил, соответственно, $8,6 \pm 1,7$; $12,6 \pm 2,0$; $8,2 \pm 0,9$; $9,1 \pm 1,0$; $9,4 \pm 2,0$ мл.

Моча intactных животных имела соломенно-желтый цвет, в то время как у трети животных, получавших глюкозу и исследуемую субстанцию во всех дозах, цвет мочи был значительно светлее, что, возможно, связано с повышенным диурезом у данных животных. Потребление воды во всех группах по сравнению с контролем было также повышено (в группе сравнения на 40 %, в опытных группах в среднем на 30 %), хотя и не достоверно.

Имела место тенденция к повышению удельного веса мочи в группе сравнения и опытных группах: от $1,005 \pm 0,001$ у intactных животных до $1,027 \pm 0,001$ у животных, получавших глюкозу, и $1,025 \pm 0,001$, $1,027 \pm 0,001$ и $1,028 \pm 0,001$ у животных групп Д1, Д2 и Д3 соответственно. Наблюдалось также повышение показателя pH у животных всех групп по сравнению с intactными животными.

При исследовании мочи полуколичественными методами установлено, что в 2 из 8 проб в группе сравнения и 1 — в группе Д1 была обнаружена глюкоза. В группе сравнения и всех опытных группах были отмечены единичные случаи наличия кетонов и нитритов в моче. Белок, уробилиноген, билирубин, кровь, гемоглобин, лейкоциты обнаружены не были.

Результаты гематологического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Гематологические показатели белых крыс, определяемые гематологическим анализатором, после введения субстанции в течение 30 суток

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$8,3 \pm 0,1$	$8,0 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,4$
Средний объем эритроцита, фл	$49,8 \pm 0,3$	$50,5 \pm 0,8$	$50,8 \pm 0,4$	$50,3 \pm 0,4$	$52,0 \pm 1,2$
Ширина распределения эритроцитов (коэффициент анизотропии), %	$13,7 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,4$	$14,0 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,4$	$15,2 \pm 1,3$
Ширина распределения эритроцитов, фл	$41,0 \pm 0,4$	$42,3 \pm 0,6$	$42,4 \pm 0,7$	$41,8 \pm 0,4$	$45,6 \pm 3,0$
Гематокрит, %	$41,4 \pm 0,7$	$40,1 \pm 0,7$	$40,6 \pm 0,9$	$40,2 \pm 1,2$	$39,5 \pm 1,6$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$515,7 \pm 33,0$	$501,3 \pm 67,7$	$580,9 \pm 51,0$	$644,2 \pm 57,1$	$563,6 \pm 45,9$
Средний объем тромбоцита, фл	$6,7 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1^*$	$6,4 \pm 0,1^*$	$6,6 \pm 0,1^{**}$	$6,4 \pm 0,1^*$
Ширина распределения тромбоцитов, фл	$8,2 \pm 0,9$	$8,5 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,1$
Тромбокрит, %	$0,34 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,0$
Большие тромбоциты, %	$10,4 \pm 0,5$	$8,7 \pm 0,6^*$	$7,7 \pm 0,5^*$	$9,4 \pm 0,3^*$	$8,3 \pm 0,5^*$
Гемоглобин, г/л	$141,3 \pm 1,9$	$139,1 \pm 2,3$	$144,1 \pm 2,9$	$140,4 \pm 3,7$	$138,9 \pm 5,8$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	$17,0 \pm 0,2$	$17,5 \pm 0,4$	$18,1 \pm 0,2^*$	$17,6 \pm 0,2^*$	$18,3 \pm 0,3^*$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	$342,2 \pm 2,6$	$347,5 \pm 2,3$	$355,6 \pm 2,5^{**}$	$350,0 \pm 2,8$	$352,0 \pm 2,2^*$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$1,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,8$	$4,4 \pm 1,5$

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** различия достоверны по сравнению с контрольной группой и группой сравнения ($p \leq 0,05$).

Как видно из таблицы 2, к концу эксперимента достоверно увеличилось среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците. В литературе имеются сведения о подобных изменениях: повышение концентрации гемоглобина под действием 24-эпибрассинолида наблюдали Л. А. Наджарян с соавторами [7]. Они связывали это с увеличением осмотической резистентности эритроцитов в результате изменения структуры и свойств мембран клеток.

Достоверные изменения были зарегистрированы также по таким показателям, как средний объем тромбоцита и относительное содержание больших тромбоцитов.

Кроме того, можно отметить тенденцию к некоторому снижению гематокрита в группе контроля и опытных группах, что согласуется с данными по количеству эритроцитов.

Результаты микроскопического исследования мазков крови представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют об увеличении количества лейкоцитов во всех группах по сравнению с контролем, причем в данном случае можно говорить о дозозависимом характере изменений.

Кроме того, наблюдали изменение соотношения грануло- и агранулоцитов. В частности, значительно увеличилось процентное со-

держание моноцитов в группе сравнения и опытных группах, причем столь заметное увеличение их относительного числа вероятнее всего сопровождалось увеличением и абсолют-

ного числа. Также несколько повысилось относительное содержание лимфоцитов. Соответственно заметно (хоть и недостоверно) снизилось относительное содержание гранулоцитов.

Таблица 3 — Лейкоцитарная формула крови белых крыс после введения субстанции в течение 30 суток (микроскопия)

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,7 \pm 0,50$	$4,7 \pm 0,94$	$5,1 \pm 0,92$	$6,3 \pm 1,01^*$	$6,4 \pm 0,64^*$
Лимфоциты, %	$74,6 \pm 1,5$	$77,7 \pm 2,21$	$78,7 \pm 2,13$	$79,2 \pm 1,54$	$76,5 \pm 1,90$
Моноциты, %	$0,9 \pm 0,35$	$4,2 \pm 0,81^*$	$5,3 \pm 0,59^*$	$3,8 \pm 0,48^*$	$5,1 \pm 0,87^*$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$0,1 \pm 0,12$	$0,1 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,24$	$0,1 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,22$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$18,4 \pm 1,30$	$15,8 \pm 1,66$	$11,6 \pm 1,86$	$13,2 \pm 1,57$	$14,8 \pm 1,67$
Эозинофилы, %	$6,0 \pm 0,86$	$2,0 \pm 0,61$	$3,5 \pm 0,96$	$3,1 \pm 0,76$	$3,0 \pm 0,49$

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

В литературных источниках имеются упоминания об обратном влиянии брассиностероидов на лимфопоэз, однако эти данные трудно адекватно соотнести с полученными нами, ввиду того, что сроки эксперимента значительно превышали 30 суток. Так, Л. А. Наджарян с соавторами отмечали угнетение лимфопоэза и увеличение числа сегментоядерных лейкоцитов у самцов при введении 24-эпибрассинолида в течение 90 суток [7].

Заключение

Как показали исследования, длительное воздействие субстанции, содержащей 24-эпибрассинолид, привело к изменению ряда биохимических и гематологических показателей. Многие из выявленных изменений носили разнонаправленный характер даже внутри опытных групп. В частности, изменение ряда биохимических показателей в группе Д2 часто не соответствовало общей тенденции. Вероятнее всего это связано со стероидной структурой 24-эпибрассинолида и некоторой схожестью со строением животных гормонов (в том числе гормонов млекопитающих). Кроме того, некоторые изменения могли быть обусловлены, в том числе, совместным или самостоятельным действием глюкозы.

Не вызывает сомнения влияние 24-эпибрассинолида на гемопоэз, на что также имеются ссылки в литературе [7]. Однако для уточнения характера этого влияния необходимы допол-

нительные исследования эффектов введения 24-эпибрассинолида в более длительные сроки.

Часть 2

При длительном, в течение 60 суток, скармливании субстанции с кормом белым крысам во всех исследованных дозах гибели животных не происходило.

В ходе эксперимента отличий по внешнему виду, двигательной активности и поведению выявлено не было. К окончанию срока все животные имели положительный прирост массы тела, причем у животных группы сравнения он был выше контроля на 5,5 %, в опытных группах — в среднем на 6,5 % (максимален в группе Д2 — на 10,4 %).

Данные биохимического исследования крови представлены в таблице 4.

Результатом длительного воздействия 24-эпибрассинолида стало изменение практически всех анализируемых показателей. Многие тенденции, отмеченные в ходе предшествующих экспериментов с 30-дневным введением исследуемой субстанции, сохранились, а в ряде случаев усилились.

Так, наметившийся в предыдущих исследованиях рост концентрации триглицеридов к 60 суткам стал достоверным во всех группах, кроме Д3. Уровень триглицеридов в крови животных, получавших максимальную дозу 24-эпибрассинолида, повысился не так заметно, как в других опытных группах и был несколько ниже, чем в группе сравнения.

Таблица 4 — Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс после введения субстанции в течение 60 суток

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Общий холестерин, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$1,5 \pm 0,10^*$	$1,3 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,05^*$	$1,2 \pm 0,08^*$
Триглицериды, ммоль/л	$0,6 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,08^*$	$1,2 \pm 0,11^*$	$1,1 \pm 0,11^*$	$0,8 \pm 0,18$
Общий белок, г/л	$69,9 \pm 1,33$	$64,3 \pm 1,00^*$	$67,3 \pm 0,90$	$65,2 \pm 1,09^*$	$64,9 \pm 2,14$
Мочевина, ммоль/л	$8,01 \pm 0,09$	$5,8 \pm 0,15^*$	$5,8 \pm 0,26^*$	$5,2 \pm 0,15^*$	$5,9 \pm 0,26^*$
Креатинин, мкмоль/л	$54,1 \pm 2,87$	$84,9 \pm 3,65^*$	$96,9 \pm 3,64^*$	$85,0 \pm 3,51^*$	$93,2 \pm 6,43^*$
Глюкоза, ммоль/л	$8,2 \pm 0,14$	$7,6 \pm 0,19^*$	$6,1 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,23^*$	$8,4 \pm 1,28$
ЛДГ, Е/л	2417 ± 113	2569 ± 477	$6513 \pm 496^{*,**}$	$3861 \pm 309^{*,**}$	$3709 \pm 263^*$
АлАТ, Е/л	$85,1 \pm 2,73$	$72,1 \pm 5,26^*$	$72,5 \pm 5,46^*$	$71,2 \pm 4,40^*$	$78,7 \pm 4,61^*$
АсАТ, Е/л	$211,9 \pm 7,70$	$174,2 \pm 6,70$	$194,9 \pm 14,44$	$196,0 \pm 5,66$	$167,1 \pm 11,35^*$
ЩФ, Е/л	$160,9 \pm 6,34$	$178,8 \pm 13,46$	$171,9 \pm 17,60$	$182,0 \pm 14,89$	$199,2 \pm 12,87$

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p \leq 0,05$).

Достоверно увеличился уровень общего холестерина. Наибольшие изменения отмечены в группе сравнения и группе Д1. Следует отметить, что относительно группы сравнения показатели общего холестерина в опытных группах были несколько ниже (в группе Д2 достоверно).

Отмечено снижение уровня общего белка, хотя достоверно он изменился только в группе сравнения, а из опытных групп — в Д2.

В ходе второго месяца введения субстанции 24-эпибрассинолида продолжалось уменьшение концентрации мочевины и увеличение концентрации креатинина в крови животных группы сравнения и опытных групп. К концу эксперимента они были достоверны во всех группах относительно контроля. При этом обращают на себя внимание изменения этих показателей в группе Д2: уровни мочевины и креатинина здесь заметно ниже по сравнению с другими опытными группами (различия концентраций мочевины в группах Д2 и Д3, а креатинина для Д1 и Д2 достоверны).

Подобные изменения свидетельствуют о влиянии субстанции на белковый обмен, а также могут указывать на ее возможную токсичность. В частности, снижение концентрации белка и мочевины может быть связано с нарушениями функции печени, увеличение концентрации креатинина — с нефротоксическим действием [14].

Уровень глюкозы в сыворотке крови крыс группы сравнения был ниже, чем у животных контрольной группы. Однако он несколько повысился относительно показателя, зарегистрированного в этой группе в предыдущем эксперименте ($6,0 \pm 0,14$ ммоль/л). Вероятно, в данном случае можно говорить об адаптации организма к длительной углеводной нагрузке.

В опытных группах отмечены разнонаправленные изменения концентрации глюкозы. В группах Д1 и Д2 она была достоверно ниже уровня как интактных животных, так и животных, получавших глюкозу, в группе Д3 — на уровне контрольных значений.

По истечении 60 суток эксперимента сохраняется стабильно высокий уровень активности лактатдегидрогеназы в опытных группах. Активность аминотрансфераз снижается. Причем, если и в 30-суточном опыте для аланинаминотрансферазы также была отмечена тенденция к снижению, то активность аспаратаминотрансферазы в опытных группах была несколько повышена. Активность щелочной фосфатазы изменяется незначительно, но при этом сохраняется тенденция к ее повышению с увеличением дозы 24-эпибрассинолида.

Полученные результаты свидетельствуют о способности исследуемой субстанции влиять на липидный, белковый и углеводный обмен. Принимая во внимание разнонаправленность изменений отдельных биохимических показателей в опытных и контрольных группах, можно предпо-

ложить, что они обусловлены совместным действием глюкозы и 24-эпибрассинолида.

В 60-суточном эксперименте сохраняется некоторое «выпадение» биохимических показателей сыворотки крыс группы Д2, что, вероятнее всего, связано с неэквивалентным ответом организма животных на действие различных концентраций исследуемой субстанции.

Суточный диурез животных контрольной группы, группы сравнения и групп Д1, Д2, Д3 составил, соответственно, $7,3 \pm 1,0$; $13,4 \pm 2,1$; $8,0 \pm 0,9$, $11,5 \pm 2,0$; $10,3 \pm 1,2$ мл. Как видно, имеет место увеличение диуреза в группе сравнения и группах Д2 и Д3, чем объясняется более светлый цвет мочи у части животных опытных групп и группы сравнения. При этом не наблюдается прямой корреляции между изменением потребления воды и увеличением суточного диуреза. Так, потребление жидкости в среднем составило $11,7 \pm 2,1$ мл/сут для контрольной группы, $11,1 \pm 1,9$ мл/сут — для группы сравнения и $14,5 \pm 2,8$; $11,2 \pm 2,2$; $15,0 \pm 2,6$ мл/сут — для групп Д1, Д2, Д3 соответственно.

Как и в предыдущем опыте отмечается повышение удельного веса мочи во всех группах по сравнению с интактными животными, а также показателя рН от 5,5 (контрольная группа) до 6–6,5 в группе сравнения и опытных группах.

При проведении полуколичественного анализа установлено, что в моче животных опытных групп и группы сравнения присутствуют следовые количества белка, в отдельных пробах — кетоны. В группе Д3 содержание белка во всех пробах составило 30 г/л, кроме того, в моче крыс этой группы обнаружен гемоглобин, что может свидетельствовать о нарушении функции почек [14]. Глюкоза, билирубин и лейкоциты обнаружены не были.

Результаты гематологического исследования представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, после 60 суток введения субстанции во всех группах было отмечено достоверное уменьшение количества эритроцитов и ассоциированное с ним снижение гематокрита и концентрации гемоглобина. Следует отметить, что все эти показатели практически не различались между группой сравнения и опытными группами, из чего можно сделать вывод, что они в значительной степени обусловлены действием глюкозы. Однако, как свидетельствуют литературные данные, 24-эпибрассинолид также оказывает заметное влияние на клеточные компоненты крови, в частности, изменяет структуру и свойства мембран эритроцитов [7]. В качестве проявления этого влияния авторы приводят увеличение среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроците. Подобные изменения наблюдались и при действии исследуемой субстанции в течение 60 суток, хотя они и были выражены в меньшей степени, чем после 30-суточного приема.

Таблица 5 — Гематологические показатели белых крыс, определяемые гематологическим анализатором, после введения субстанции в течение 60 суток

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$8,3 \pm 0,13$	$7,4 \pm 0,12^*$	$7,7 \pm 0,24^*$	$7,7 \pm 0,20^*$	$7,5 \pm 0,18^*$
Средний объем эритроцита, фл	$49,8 \pm 0,33$	$50,8 \pm 0,78$	$50,1 \pm 0,79$	$49,9 \pm 0,73$	$46,9 \pm 4,70$
Ширина распределения эритроцитов (коэффициент анизотропии), %	$13,7 \pm 0,19$	$12,4 \pm 0,26$	$12,8 \pm 0,38^*$	$13,1 \pm 0,32$	$12,3 \pm 0,26^*$
Ширина распределения эритроцитов, фл	$40,0 \pm 0,45$	$40,6 \pm 0,65$	$36,5 \pm 3,64$	$40,3 \pm 0,55$	$37,4 \pm 3,77$
Гематокрит, %	$41,4 \pm 0,66$	$37,7 \pm 0,36^*$	$38,3 \pm 0,70^*$	$38,2 \pm 0,74^*$	$34,7 \pm 3,55$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$515,7 \pm 32,97$	$602,6 \pm 22,78$	$576,2 \pm 72,88$	$654,2 \pm 61,77$	$580,2 \pm 43,47$
Средний объем тромбоцита, фл	$6,7 \pm 0,08$	$6,5 \pm 0,09$	$6,7 \pm 0,06$	$6,6 \pm 0,04$	$6,6 \pm 0,08$
Ширина распределения тромбоцитов, фл	$8,2 \pm 0,88$	$8,6 \pm 0,15$	$8,8 \pm 0,11$	$8,7 \pm 0,06$	$8,8 \pm 0,11$
Тромбокрит, %	$0,3 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,04$	$0,4 \pm 0,04$
Большие тромбоциты, %	$10,4 \pm 0,55$	$8,7 \pm 0,59$	$9,5 \pm 0,52$	$9,0 \pm 0,31^*$	$9,1 \pm 0,47$
Гемоглобин, г/л	$141,3 \pm 1,90$	$133,0 \pm 1,17^*$	$132,1 \pm 2,40^*$	$134,3 \pm 2,53^*$	$132,7 \pm 3,67$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	$17,0 \pm 0,16$	$17,9 \pm 0,35^*$	$17,3 \pm 0,31$	$17,6 \pm 0,23$	$17,8 \pm 0,22^*$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	$342,2 \pm 2,64$	$352,7 \pm 2,73^*$	$346,0 \pm 1,63$	$352,7 \pm 1,89^*$	$346,0 \pm 3,36$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$1,4 \pm 0,16$	$2,8 \pm 0,59$	$1,2 \pm 0,13^{**}$	$1,4 \pm 0,16^{**}$	$2,2 \pm 0,40$

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), ** различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p \leq 0,05$).

Значимых изменений по другим показателям, определяемым гемоанализатором, не отмечено.

Несколько повысилась скорость оседания эритроцитов в группе сравнения по отношению к контрольной и опытным группам Д1 и Д2. Однако в группах с повышенным показателем СОЭ (группа сравнения, Д3) отмечен достаточно широкий разброс значений, что может быть связано с индивидуальными особенностями животных.

Результаты микроскопического исследования мазков крови представлены в таблице 6.

Отмечается повышенное содержание моноцитов, а снижение эозинофилов становится достоверным. Однако в отличие от результатов 30-суточного эксперимента не наблюдается тенденции к снижению других гранулоцитов — сегментов и палочек. Колебания относительно содержания лимфоцитов недостоверны и принадлежат области верхней границы физиологической нормы — 77 % [15]. Таким образом, не наблюдается отмеченного ранее перераспределения агрануло- и гранулоцитов.

Таблица 6 — Лейкоцитарная формула крови белых крыс после введения субстанции в течение 60 суток (микроскопия)

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа сравнения	Д1	Д2	Д3
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$3,7 \pm 0,50$	$3,0 \pm 0,15$	$3,8 \pm 0,41$	$4,6 \pm 0,61$	$4,7 \pm 0,70$
Лимфоциты, %	$74,6 \pm 1,5$	$77,8 \pm 1,28$	$78,1 \pm 2,33$	$72,6 \pm 2,66$	$75,6 \pm 2,52$
Моноциты, %	$0,9 \pm 0,35$	$2,7 \pm 0,70^*$	$2,4 \pm 0,73$	$3,7 \pm 0,42^*$	$2,8 \pm 0,81$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$0,1 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,23$	$0,4 \pm 0,16$	$0,6 \pm 0,22$	$0,3 \pm 0,15$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$18,4 \pm 1,30$	$16,1 \pm 1,16$	$16,6 \pm 2,05$	$20,9 \pm 2,49$	$19,0 \pm 2,07$
Эозинофилы, %	$6,0 \pm 0,86$	$3,0 \pm 0,47^*$	$2,4 \pm 0,73^*$	$2,2 \pm 0,62^*$	$2,3 \pm 0,55^*$

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Заключение

Результаты 60-дневного хронического эксперимента подтверждают полученные ранее данные о способности исследуемой субстанции 24-эпибрассинолида влиять на липидный, белковый и углеводный обмен у белых крыс. При этом сохраняется некоторое «выпадение» биохимических показателей сыворотки крыс

группы Д2, что, вероятнее всего, связано с неэквивалентным ответом организма животных на различные концентрации 24-эпибрассинолида.

Среди результатов гематологических исследований стоит отметить сохранение тенденции к уменьшению количества эритроцитов, гематокрита и концентрации гемоглобина и увеличению среднего содержания гемогло-

бина в эритроците. Значительных изменений остальных показателей, а также общего соотношения грануло- и агранулоцитов, в том числе отмечавшихся в 30-суточном эксперименте, не выявлено. Вероятно, это связано с развитием адаптивных реакций организма крыс в течение второго месяца воздействия субстанции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zullo, M.A.T. Brassinosteroid phytohormones — structure, bioactivity and applications / M.A.T. Zullo, G. Adam // *Brazilian Journal of Plant Physiology*. — 2002. — Vol. 14, № 3. — P. 26–31.
2. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия: учеб. / Д. А. Муравьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
3. Хрипач, В. А. Брассиностероиды / В. А. Хрипач, Ф. А. Лавич, В. Н. Жабинский. — Мн.: Наука і тэхніка, 1993. — 287 с.
4. Изменение показателей метаболизма у крыс в условиях длительного воздействия эпибрасинолида / А. И. Котеленец [и др.] // *Здравоохранение*. — 2005. — № 6. — С. 44–47.
5. Оценка потенциальной мутагенной активности 24-эпибрасинолида / А. М. Войтович [и др.] // *Цитология и генетика*. — 2004. — Т. 38, № 6. — С. 49–53.
6. Кольман, Г. Влияние 24-эпибрасинолида на микроскопический образ клеток крови у русского осетра (*Acipenser gueldenstaedti* Br.) / Г. Кольман, Р. Кольман, М. Михалек // *Труды научной конференции «Инновации в науке и образовании – 2005»*, Калининград 19–21 окт. 2005 г. — Калининград: Изд. КГТУ, 2005. — С. 84–85.
7. Показатели гемопоэза и стероидного обмена у животных при воздействии эпибрасинолида / Л. А. Наджарян [и др.] // *Современные проблемы токсикологии*. — 2006. — № 2. — С. 43–48.
8. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP): Руководящий нормативный документ РД-126-91. — М., 1992.
9. Инструкция № 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ». — Мн.: ГУ РЦГЭиОЗ МЗ РБ, 2004. — 44 с.
10. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: метод. указания 2.3.2.721-98: утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации 15.10.98: введ. в действие с 01.11.99. — 46 с.
11. Временное положение о порядке разрешения к медицинскому применению и промышленному производству новых лекарственных средств. — Мн.: МЗ Беларуси, 1993.
12. Постановка исследований в объеме первичной токсикологической оценки веществ: метод. указания МЗ РБ № 48-9405. — Мн., 1994.
13. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — *Pharmacology and Toxicology*. — 2005.
14. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / В. С. Камышников [и др.]; под. ред. В. С. Камышникова — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: Бел. наука, 2002. — 775 с.
15. Физиологические показатели нормы животных: справочник / авт.-сост. А. Линева. — М.: «Аквариум ЛТД», К.: ФГУИППВ, 2003. — 256 с.

Поступила 07.08.2009

УДК 616-002.8/9:613

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ, ПОВЕДЕНЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНЫХ И ЖИЛИЩНО-БЫТОВЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМЫ «ПАЗАРИТ – ХОЗЯИИ» (ENTEROBIUS VERMICULARIS – НОМО САРИЕНС), ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЙСЯ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ИНВАЗИИ

Е. М. Бутенкова

Гомельский государственный медицинский университет

Осуществлена количественная оценка биологических, поведенческих, социальных и жилищно-бытовых факторов в формировании системы «паразит – хозяин» (*Enterobius vermicularis* – *Homo sapiens*). Приведены прогностические коэффициенты и информативность наиболее значимых факторов в развитии у детей Гомельского региона энтеробиозной инвазии, характеризующейся низкой, средней и высокой интенсивностью инвазии. На основе полученных данных выделены группы риска по развитию энтеробиозной инвазии высокой интенсивности и предложены направления повышения эффективности борьбы с возбудителем энтеробиоза.

Ключевые слова: *Enterobius vermicularis*, система «паразит – хозяин», интенсивность инвазии, факторы риска.

SIGNIFICANCE OF BIOLOGICAL, BEHAVIOUR, SOCIAL AND LIVING CONDITIONS FACTORS IN FORMING THE SYSTEM «PARASITE – HOST» (ENTEROBIUS VERMICULARIS – HOMO SAPIENS), CHARACTERIZED BY DIFFERENT INVASION INTENSITY

E. M. Butenkova

Gomel State Medical University

Quantity valuation of biological, behaviour, social and living conditions factors in forming the system parasite – host (*Enterobius vermicularis* – *Homo sapiens*) has been carried out. Prognosis coefficients and information value of the most significant factors of enterobius invasion development that is typical of children in Gomel region and is characterized by low, medium and high invasion intensity have been given. Risk groups of development high intensity enterobius invasion have been distinguished on the basis of the received data and directions of the increase in effectiveness of the enterobius causative agent control have been suggested.

Key words: *Enterobius vermicularis*, the system parasite – host, invasion intensity, risk factors.

Введение

На формирование системы «паразит – хозяин» влияют различные факторы, их роль в становлении системы неодинакова. Осуществление количественной оценки факторов риска энтеробиозной инвазии позволяет выделить наиболее значимые из них, что является важной составляющей успеха в борьбе с возбудителями энтеробиоза — острицами. В 90-х годах было проведено такое исследование в г. Ростове-на-Дону (Российская Федерация) [1, 2], но при этом не учитывалась интенсивность инвазии. В Республике Беларусь подобной количественной оценки факторов риска энтеробиозной инвазии не проводилось.

Целью настоящего исследования было определить наиболее значимые в условиях Гомельского региона биологические, поведенческие, социальные и жилищно-бытовые факторы в формировании системы «паразит – хозяин» (*Enterobius vermicularis* – *Homo sapiens*), характеризующейся разной интенсивностью инвазии.

Материал и метод

Всего было обследовано 477 детей, проживающих в городе Гомеле и Гомельской области. Для анализа было отобрано 387 человек. Группу наблюдения составили 125 детей, инвазированных острицами. Группу сравнения составили 262 ребенка, у которых энтеробиоз не был выявлен и у которых отсутствовал признак перианального зуда.

Для выявления энтеробиозной инвазии детей обследовали 3-кратно методом липкой ленты в нашей модификации: с использованием «устройства для обследования на энтеробиоз» [3]. Интенсивность энтеробиозной инвазии определяли по количеству положительных результатов анализа при 3-кратном обследовании и выражали в относительных единицах: 3 — высокая интенсивность, 2 — средняя, 1 — низкая интенсивность инвазии [4]. Информация о факторах риска энтеробиозной инвазии была получена методом анкетирования родителей детей с помощью специально разработанной нами анкеты.

Для количественной оценки факторов риска энтеробиозной инвазии вычисляли их прогностические коэффициенты и информативность. Всего был изучен 51 фактор, имеющий возможное положительное или отрицательное воздействие на риск заражения ребенка острицами. Расчеты прогностических коэффициентов были основаны на вероятностном методе Байеса, рекомендуемого к широкому использованию в медико-биологических исследованиях [31], и вытекающем из него методе Вальда. Вычисляли прогностический коэффициент по формуле, предложенной Е. В. Гублером [5]:

$$ПК = 100 \cdot \lg \frac{P_1}{P_2},$$

где ПК — прогностический коэффициент; P_1 — встречаемость градации фактора риска среди здоровых лиц; P_2 — встречаемость градации фактора риска среди инвазированных острицами лиц.

Знак «-» перед прогностическим коэффициентом обозначает неблагоприятное воздействие градации фактора на вероятность энтеробиозной инвазии (увеличивает вероятность), а знак «+» обозначает благоприятное воздействие (уменьшает вероятность энтеробиозной инвазии).

Для расчета информативности факторов риска энтеробиозной инвазии использовали информационную меру Кульбака [5]:

$$I = ПК \times 0,5 \times (P_1 - P_2),$$

где I — информативность градации фактора; ПК — прогностический коэффициент.

Общую информативность фактора вычисляли путем суммирования информативности отдельных градаций. Наиболее значимыми считали факторы с информативностью более 2,5, поскольку 3–4 таких факторов достаточно для достижения порога ± 10 , обеспечивающего ошибку не более 10 % [5].

Такой же подход к количественной оценке факторов риска инфекционных заболеваний был ранее предпринят А. В. Маркиным [3, 4], а также Л. В. Скриповой, Т. В. Безнос [6].

Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что из всех изученных факторов можно выделить 5 наиболее значимых, влияющих на возникновение у детей энтеробиозной инвазии, характеризующейся низкой интенсивностью (таблица 1). Факторами, увеличивающими риск такой инвазии были: совместное проживание ребенка в детской комнате с братом или сестрой; небольшой размер жилой площади, приходящейся на 1 человека (5–7 м²) или размер 10–12 м² (что наиболее часто соответствовало наличию детской комнаты); среднее образование матери. У матерей с высшим образованием риск инвазирования детей острицами был ниже. Непостоянное использование отдельного полотенца для ребенка также способствовало энтеробиозной инвазии. Положительное значение такого фактора, как доставка ребенка в детский сад на личном автотранспорте, скорее было связано с более высоким уровнем благосостояния таких семей и лучшими жилищными условиями.

Для возникновения энтеробиозной инвазии, характеризующейся средней интенсивностью, значимых факторов было 14 (таблица 2). Из них наибольшее значение имели жилищные условия, гигиенические и биологические факторы. Неблагоприятное воздействие имели следующие жилищно-бытовые условия: отсутствие холодного и горячего водоснабжения, совместный санузел, отсутствие ванны или душа. Отрицательное прогностическое значение имел фактор 3-комнатного жилища, что было связано с тем, что в таких условиях преимущественно проживали семьи с 2–3 детьми.

Таблица 1 — Информативность и прогностические коэффициенты наиболее значимых факторов, влияющих на возникновение у детей энтеробиозной инвазии, характеризующейся низкой интенсивностью

Фактор	Градации фактора	Прогностический коэффициент	Информативность	Суммарная информативность фактора
Жилищные условия				
1. Наличие отдельной комнаты для ребенка	Имеется	-5,36	0,07	3,24
	Ребенок делит детскую комнату с братом или сестрой	-18,44	1,43	
	Нет детской комнаты	+19,19	1,74	
2. Размер жилой площади, приходящейся на 1 человека, м ²	<5	+36,10	0,75	3,15
	5-7	-21,37	1,47	
	8-9	+12,57	0,47	
	10-12	-12,65	0,46	
	13-15	+1,65	-	
Социальные факторы				
3. Образование матери	Среднее	-19,72	1,12	2,64
	Среднее специальное	-0,94	-	
	Высшее	+24,33	1,52	
Гигиенические факторы				
4. Использование отдельного полотенца для ребенка	Всегда	+12,92	0,91	2,63
	Не всегда	-19,22	1,61	
	Нет, полотенца общие	8,48	0,11	
Другие факторы				
5. Доставка ребенка в детский сад	Пешком	-1,35	0,02	2,79
	Общественным транспортом	+23,99	0,35	
	На личном автотранспорте	+66,59	2,42	

Таблица 2 — Информативность и прогностические коэффициенты наиболее значимых факторов, влияющих на возникновение у детей энтеробиозной инвазии, характеризующейся средней интенсивностью

Фактор	Градации фактора	Прогностический коэффициент	Информативность	Суммарная информативность фактора
1	2	3	4	5
Жилищные условия				
1. Количество комнат жилища	1	-4,24	0,01	10,98
	2	+46,95	7,03	
	3	-22,39	2,31	
	4	-16,73	0,41	
	5	-21,85	0,33	
	7	-82,05	0,89	
2. Наличие холодного водоснабжения	Есть	+5,08	0,27	4,28
	Нет	-74,41	4,01	
3. Наличие горячего водоснабжения	Есть	+9,81	0,85	3,85
	Нет	-34,62	3,00	
4. Тип санузла	Совместный	-43,74	2,89	3,33
	Раздельный	+6,71	0,44	
5. Наличие ванны или душа	Да	+7,83	0,51	2,90
	Нет	-29,25	2,39	
Гигиенические факторы				
6. Подмывание ребенка утром после сна	Проводится всегда	+65,87	6,16	7,05
	Проводится иногда	-9,71	0,43	
	Не проводится	-9,43	0,46	
7. Проглаживание утюгом нательного белья ребенка	Проглаживается всегда	+2,32	0,03	6,84
	Проглаживается почти всегда	-9,50	0,28	
	Проглаживается иногда	+71,31	4,50	
	Не проглаживается	-42,82	2,03	
8. Посещение ребенком бани	Часто посещает	-15,84	0,48	3,84
	Иногда посещает	-25,05	1,78	
	Не посещает	+15,49	1,58	
Биологические факторы				
9. Возраст ребенка	2 года	+49,55	2,57	5,65
	3 года	-9,94	0,30	
	4 года	+20,06	1,00	
	5 лет	-18,92	1,22	
	6 лет	-22,57	0,56	
10. Пол ребенка	Мужской	-15,60	1,49	3,24
	Женский	+18,27	1,75	

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
Социальные факторы				
11. Численный состав семьи ребенка (человек)	2	-10,28	0,14	4,87
	3	+24,03	2,34	
	4	-16,62	1,46	
	5	+31,09	0,43	
	6	-53,42	0,50	
12. Количество детей в семье	1	+16,48	1,40	3,77
	2	-16,06	1,44	
	3	+31,09	0,43	
	4	-53,42	0,50	
Другие факторы				
13. Выезды ребенка летом	На оздоровление	+4,49	0,03	4,84
	На отдых	+35,27	3,15	
	Не выезжал	-15,49	1,66	
14. Мнение родителя о наличии в семье больных энтеробиозом	Отсутствуют	+12,54	1,24	3,45
	Затруднялись ответить	-25,69	2,21	

Из группы гигиенических факторов неблагоприятное воздействие имело невыполнение правила подмывать ребенка утром после сна или не ежедневное его выполнение. Значительное положительное воздействие имело неукоснительное выполнение этого правила. Также значительно снижало риск возникновения энтеробиозной инвазии проглаживание утюгом нательного белья детей. Отрицательное прогностическое значение фактора посещения ребенком бани было связано с тем, что баню чаще посещали семьи, имеющие неблагоприятные условия проживания (отсутствие холодного и горячего водоснабжения).

К биологическим факторам, предрасполагающим к энтеробиозной инвазии, характеризую-

щейся средней интенсивностью, следует отнести возраст детей 5–6 лет и принадлежность к мужскому полу, что позволяет выделить таких детей в группу риска. Из социальных факторов можно назвать численный состав семьи больше 3 человек (4 и 6) и наличие 2 детей в семье. Также информативным было мнение родителей о наличии в семье больных энтеробиозом. Уверенность в отсутствии таковых имело положительное прогностическое значение, а наличие сомнения — отрицательное прогностическое значение.

Дети, имевшие высокую интенсивность энтеробиозной инвазии, проживали в семьях с большим числом значимых неблагоприятных факторов — 30 (таблица 3).

Таблица 3 — Информативность и прогностические коэффициенты наиболее значимых факторов, влияющих на возникновение у детей энтеробиозной инвазии, характеризующейся высокой интенсивностью

Фактор	Градация фактора	Прогностический коэффициент	Информативность	Суммарная информативность фактора
1	2	3	4	5
Биологические факторы				
1. Возраст ребенка	2 года	+63,09	3,69	13,73
	3 года	+51,32	4,14	
	4 года	-2,30	0,02	
	5 лет	-35,48	5,31	
	6 лет	+30,76	0,57	
2. Пол ребенка	Мужской	-17,02	1,81	4,02
	Женский	+20,84	2,21	
Жилищные условия				
3. Размер жилой площади, приходящейся на 1 человека, м ²	<5	+12,49	0,12	10,64
	5–7	-10,74	0,33	
	8–9	+43,37	14,13	
	10–12	-1,05	0	
	13–15	-52,06	6,06	
4. Расположение жилища	В частном секторе	-54,77	5,88	7,13
	В черте города	+11,63	1,25	
5. Тип отопления жилища	Центральное	+10,46	0,84	4,49
	Газовое	-9,22	0,23	
	Печное	-61,09	3,42	
6. Жилищные условия	Отдельная квартира	+14,05	1,47	4,21
	Коммунальная квартира	-19,43	0,13	
	Общешитие	-37,04	0,41	
	Частное домовладение	-25,64	2,20	
7. Обеспеченность жилища центральной канализацией	Обеспечено	+11,22	1,02	3,53
	Не обеспечено	-27,70	2,51	
8. Перебои в водоснабжении	Случаются часто	-4,83	0,02	3,46
	Случаются иногда	-14,95	1,36	
	Не бывает	+21,86	2,08	

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5
Гигиенические факторы				
9. Частота влажной уборки дома	Каждый день	-19,13	0,73	10,05
	Не реже 3 раз в неделю	+62,71	7,25	
	Не реже 1-2 раз в неделю	-8,69	0,53	
10. Качество воды для питья ребенка	Реже	-96,95	1,54	9,65
	Кипяченая	+20,92	3,47	
	Не кипяченая из-под крана	-45,29	4,71	
11. Частота мытья тела ребенка	Фильтрованная	-31,76	1,47	8,66
	Каждый день	+25,19	3,67	
	Не реже 2-3 раз в неделю	-14,42	0,83	
12. Выполнение правила мыть руки перед едой	1 раз в неделю	-60,34	4,19	7,66
	Всегда	+14,34	0,94	
	Почти всегда	-9,48	0,50	
13. Посещение ребенком бани	Не всегда	+36,60	1,01	6,60
	Редко	-131,53	5,21	
	Часто посещает	-27,11	1,63	
14. Проглаживание утюгом нательного белья ребенка	Иногда посещает	-26,15	1,97	6,42
	Не посещает	+22,16	3,00	
	Проглаживается всегда	+24,71	2,91	
15. Наличие в доме тараканов	Проглаживается почти всегда	-4,37	0,06	4,56
	Проглаживается иногда	-23,55	1,33	
	Не проглаживается	-43,49	2,12	
16. Наличие в доме мух	Встречаются часто	-126,88	4,29	4,39
	Встречаются иногда	-8,32	0,08	
	Не встречаются	+4,34	0,19	
17. Регулярность питания ребенка дома	Встречаются часто	-7,99	0,07	3,82
	Встречаются иногда	-12,56	1,13	
	Не встречаются	+32,33	3,19	
18. Подмывание ребенка утром после сна	Регулярное	+8,38	0,66	2,96
	Нерегулярное	-40,17	3,16	
	Проводится всегда	+34,99	2,32	
19. Использование отдельного полотенца для ребенка	Проводится иногда	-11,32	0,60	2,67
	Не проводится	-2,73	0,04	
	Всегда	+14,58	1,14	
Социальные факторы	Не всегда	-18,75	1,53	6,05
	Нет, полотенца общие	+1,79	0	
	2	-12,33	0,21	
20. Численный состав семьи ребенка (человек)	3	+34,48	4,32	4,33
	4	-10,75	0,57	
	5	-10,75	0,08	
	6	-65,15	0,87	
21. Количество детей в семье	1	+23,93	2,76	3,88
	2	-11,16	0,65	
	3	-10,75	0,08	
22. Образование отца	4	-65,15	0,87	4,71
	Среднее	-25,81	2,51	
	Среднее специальное	+10,06	0,51	
Поведенческие факторы	Высшее	+18,56	0,86	2,56
	Иногда	-54,02	4,12	
	Нет	+7,70	0,59	
24. Привычка сосать ручку для письма и другие предметы	Проявляется часто	+8,76	0,04	7,78
	Проявляется иногда	-12,86	1,08	
	Отсутствует	+18,09	1,44	
Другие факторы	С рождения до 3 месяцев	-3,22	0,04	5,45
	3 месяца - 1 год	+16,82	0,99	
	Больше 1 года	+42,47	2,52	
	Не вскармливался грудью	-39,63	4,23	
27. Мнение родителя о наличии в семье больших энтеробиозом	Отсутствуют	+15,13	1,75	4,98
	Затрудняюсь ответить	-31,97	3,70	
	Краснуха	-24,54	0,20	
28. Перенесенные детские капельные инфекции	Ветряная оспа	-16,82	1,87	3,09
	Не болел	+26,17	2,91	
	На оздоровление	-5,83	0,04	
29. Выезды ребенка осенью	На отдых	-36,09	0,93	2,66
	С другой целью	-96,29	1,95	
	Не выезжал	+4,21	0,17	
30. Доставка ребенка в детский сад	Пешком	+10,57	1,04	2,66
	Общественным транспортом	-31,29	1,15	
	На личном автотранспорте	-18,80	0,47	

В риске возникновения энтеробиозной инвазии, характеризующейся высокой интенсивностью, на первое место по значимости вышли биологические факторы: возраст и пол ребенка. Возраст 5 лет и принадлежность к мужскому полу увеличивали риск, а возраст 2–3 года и принадлежность к женскому полу уменьшали вероятность высокой интенсивности энтеробиозной инвазии. Второе место по значимости занимали жилищно-бытовые условия. Проживание в частном секторе или общежитии значительно увеличивало риск возникновения высокоинтенсивной энтеробиозной инвазии, а проживание в отдельной квартире — уменьшало. Размер жилой площади, приходящейся на 1 человека, равный 8–9 м², имел положительное прогностическое значение, а равный 13–15 м², — отрицательное значение, что соответствовало, как правило, 2-комнатному жилищу и 3-комнатному (с детской комнатой). Наличие печного отопления жилища имело большое отрицательное прогностическое значение, а центрального отопления — положительное. Негативное значение имели такие факторы, как отсутствие обеспеченности жилища центральной канализацией и наличие перебоев в водоснабжении.

Не меньшее значение имели гигиенические факторы. Негативное воздействие имели следующие из них: частота влажной уборки помещения реже 1–2 раз в неделю; использование некипяченой воды для питья ребенка; частота мытья тела ребенка, включая подмывание, 1 раз в неделю и реже; не подмывание ребенка утром после сна; невыполнение правила мыть руки ребенка перед едой; не всегда использование отдельного полотенца для ребенка; а также наличие в доме механических переносчиков яиц паразита — тараканов и мух. Значительно снижали риск возникновения у детей высокоинтенсивной энтеробиозной инвазии следующие факторы: влажная уборка помещения не реже 3 раз в неделю; ежедневное мытье тела ребенка и ежедневное подмывание утром после сна; проглаживание утюгом нательного белья ребенка; отсутствие в доме мух.

Неблагоприятное прогностическое значение имели следующие социальные факторы: численность членов семьи 4 и больше человек; наличие в семье 2 и более детей; отсутствие среднего специального и высшего образования у отца ребенка.

Из поведенческих факторов неблагоприятными были привычка ребенка спать, укрывшись с головой, и привычка сосать ручку для письма и другие предметы. Отсутствие таких привычек снижало риск возникновения высокоинтенсивной энтеробиозной инвазии. Также значительное положительное воздействие оказывало нахождение ребенка на грудном вскармливании больше 1 года, а отрицательное воздействие — искусственное вскармливание.

Увеличивающими риск энтеробиоза были выезды ребенка летом и осенью на оздоровление, так как при этом происходило возрастание количества контактов со сверстниками. Выезды ребенка летом на отдых (с родителями) уменьшали риск высоко-

интенсивной инвазии. При высокой интенсивности инвазии, также как и при средней и низкой, неблагоприятное прогностическое значение имело посещение ребенком бани, а также неуверенность родителей в отсутствии в их семье больных энтеробиозом. Неблагоприятное прогностическое значение имело перенесение ребенком таких детских капельных инфекций, как краснуха и ветряная оспа.

Выводы

С увеличением интенсивности энтеробиозной инвазии наблюдалось увеличение числа значимых факторов в формировании системы «паразит – хозяин». К возникновению низкоинтенсивной энтеробиозной инвазии предрасполагали 5 факторов из 51 изученных, среднеинтенсивной — 14 факторов, высокоинтенсивной — 30.

В условиях Гомельского региона в формировании системы «паразит – хозяин» (*Enterobius vermicularis* – *Homo sapiens*), характеризующейся низкой интенсивностью инвазии, преимущественное значение имели жилищные условия человека, социальные и гигиенические факторы. В формировании системы «паразит – хозяин», характеризующейся средней интенсивностью инвазии, преимущественное значение имели жилищно-бытовые условия, гигиенические и биологические факторы, а для возникновения высокоинтенсивной энтеробиозной инвазии наиболее важными и информативными были биологические факторы, а также жилищно-бытовые, гигиенические факторы.

Наибольший риск к возникновению энтеробиозной инвазии, характеризующейся высокой интенсивностью, имеют дети 5 лет, мальчики.

Полученные данные позволяют наметить пути повышения эффективности противоэнтеробиозных мероприятий в направлениях улучшения благоустройства жилищного фонда, просветительной и воспитательной работы с родителями детей, их информировании о наиболее значимых факторах риска энтеробиоза в семье, пропаганды длительного грудного вскармливания детей, а также обследования на энтеробиоз детей после их выездов на отдых и оздоровление.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маркин, А. В. Количественная оценка факторов риска при гельминтозах / А. В. Маркин // Мед. паразитол. и паразитар. бол. — 1992. — № 5–6. — С. 16–19.
2. Маркин, А. В. Изучение факторов риска при энтеробиозе у школьников и разработка прогностической таблицы для первичного скрининга / А. В. Маркин, Т. В. Терехова, Е. П. Хроменкова // Гигиена и санитария. — 1996. — № 2. — С. 22–25.
3. Устройство для обследования на энтеробиоз: пат. 1655 Респ. Беларусь, МПК А61В 10/00 / Е. М. Бутенкова, Н. Н. Острейко; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — заявл. 21.04.04. — № и 20040188; опубл. 30.12.04 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2004. — № 4. — С. 224.
4. Способ определения интенсивности инвазии при энтеробиозе: пат. 3324 Респ. Беларусь, МПК А 61К 31/00 / Н. Н. Острейко; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — заявл. 01.11.95. — № а 950905; опубл. 30.06.97 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 1997. — № 2. — С. 25.
5. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
6. Скрипова, Л. В. К вопросу о повышении эффективности профилактических мероприятий при описторхозе в Беларуси / Л. В. Скрипова, Т. В. Безнос // Тканевые гельминтозы: диагностика, патогенез, клиника, лечение и эпидемиология: тр. науч.-практ. конф., Витебск, 2000 г. / М-во здравоохран. РБ, Мед.-биол. отделение НАН Беларуси, Витебский гос. мед. ун-т; под ред. О.-Я. Л. Бекшиш [и др.]. — Витебск: ВГМУ, 2000. — С. 66–67.

УДК 547.262.099:612.398.192:612.17

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов, Е. М. Дорошенко****Гродненский государственный медицинский университет**

Исследовано влияние двух аминокислотных композиций, одна из которых состоит из АРУЦ и таурина, а другая — из АРУЦ, таурина и триптофана на пул свободных аминокислот печени крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Установлено, что ХАИ вызывает увеличение уровней глутамата, аспарагина, глицина, β -аланина, тирозина, а также снижение концентрации аланина. Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне хронической алкогольной интоксикации способно оказывать нормализующий эффект в отношении ряда показателей аминокислотного фонда печени, в том числе на уровни ароматических аминокислот, глутамата и аланина.

Ключевые слова: аминокислоты, таурин, триптофан, АРУЦ, хроническая алкогольная интоксикация, печень.

EFFECT OF AMINO ACIDS COMPOSITIONS ON THE LEVEL OF FREE AMINO ACIDS OF THE LIVER UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**Y. E. Razvodovsky, V. Y. Smirnov, E. M. Doroshenko****Grodno State Medical University**

In present study we investigated effect of amino acids composition of BCAA, taurine and BCAA, taurine and tryptophan on the liver amino acids pool of rats under chronic alcohol intoxication. Chronic ethanol intoxication led to increase levels of glutamate, asparagines, glycine, β -alanine, thirozine, and decrease level of alanine in the liver of rats. Administration of composition of BCAA, taurine and tryptophan was found to normalize the levels of aromatic amino acids, glutamate and alanine.

Key words: amino acids, taurine, tryptophan, BCAA, chronic alcohol intoxication, liver.

Введение

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, которые становятся причиной поражения практически всех органов и систем [7, 8, 14]. Основными органами-мишенями токсических эффектов алкоголя являются печень, поджелудочная железа, сердце, головной мозг [2, 8, 15]. Поражение печени различной степени выраженности наблюдается практически у всех лиц, злоупотребляющих алкоголем [5, 6, 19]. Несмотря на интенсивное изучение патогенетических аспектов алкоголизма, до настоящего времени не разработан комплексный терапевтический подход, учитывающий особенности сопутствующего хронической алкогольной интоксикации поражения печени.

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей вызывают специфические фармакологические эффекты [1, 9]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, то созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов.

Конечный продукт превращений серосодержащих аминокислот таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностаби-

лизирующими и адаптогенными свойствами [8]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний [13]. В частности, в экспериментальной модели алкоголизма по Majchrowicz было показано, что внутривенное введение таурина предотвращает развитие аминокислотного дисбаланса в плазме крови и печени [4, 14]. Комплексное клиничко-биохимическое исследование больных алкогольной зависимостью, поступивших в клинику в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что у пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии таурин, уже к 7 суткам достоверно снижалась активность АЛТ и ГГТП, а также концентрация общего билирубина в плазме крови. В то же время в контрольной группе активность ферментов снизилась только к 14 суткам лечения, а содержание общего билирубина к этому сроку оставалось повышенным [10].

Незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником ряда биологически активных соединений: никотиновой кислоты, серотонина, некоторых алкалоидов [12, 16]. Недостаток триптофана в рационе является причиной нарушения синтеза белков, сни-

жения содержания серотонина в мозге и других тканях [17]. Триптофан обладает снотворным и антидепрессивным действием [18]. Было также установлено, что внутримышечное введение L-триптофана уменьшает продолжительность бокового положения крыс на 35 %, а продолжительность этанол-индуцированного сна — на 26 % [11]. Кроме того, курсовое введение L-триптофана в дозе 100 мг/кг на фоне хронической алкогольной интоксикации способно частично корригировать аминокислотный дисбаланс в плазме крови и печени [3]. В этой связи представляется обоснованным включение триптофана в состав аминокислотной композиции, предназначенной для коррекции метаболических нарушений, сопутствующих хронической алкогольной интоксикации.

Терапевтическое действие аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) — L-изолейцина, L-валина и L-лейцина при хронических заболеваниях печени и осложняющей их печеночной энцефалопатии основано на незаменимости АРУЦ для организма человека и органоспецифичности метаболических превращений [3]. Показано, что назначение аминокислот, адаптированных к требованиям, предъявляемым для больных со здоровой печенью, может провоцировать негативные изменения обмена аминокислот, которые ведут к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся печеночной недостаточностью [15]. Поэтому для парентерального введения таким больным разработаны специальные смеси, содержащие повышенные количества АРУЦ (более 50 %). Обогащенные АРУЦ растворы аминокислот вводят больным с нарушением функции печени с целью коррекции аминокислотного дисбаланса и связанных с ним нарушений деятельности ЦНС [9, 15].

Исходя из вышеизложенного актуальной задачей представляется разработка аминокислот на основе АРУЦ, таурина и триптофана, предназначенного для метаболической терапии сочетанного поражения печени и головного мозга алкогольной этиологии.

Целью работы было исследование влияния внутривенного введения композиции, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, на пул свободных аминокислот и их производных в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и метод

В работе использовались 34 белые беспородные крысы-самцы массой 150–200 г, которые содержались на стандартном рационе вивария. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали в течение 14 недель, используя 20 % раствор этанола в качестве единственного источника питья [9]. Средняя доза

этанола за весь период алкоголизации составила 8 г/кг (по данным регистрации потребления). Группа интактного контроля получала воду в качестве единственного источника питья. Крысам 1 опытной группы в течение последних 7 дней перед забоем внутривенно вводили раствор композиции АРУЦ и таурина (450 мг/кг), крысам 2 группы — раствор композиции АРУЦ, таурина и L-триптофана (600 мг/кг). Группе интактного контроля и крысам, получавшим только этанол, вместо композиций вводили эквивалентные количества изотонического раствора хлорида натрия. Декапитацию проводили спустя 12 ч после последнего введения аминокислот.

Полученные образцы печени гомогенизировались на холоде в среде, содержащей 0,2 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА и 250 мкМ DAVA (дельта-аминовалериановая кислота), в соотношении 100 мг ткани на 1 мл среды. Полученный гомогенат центрифугировали 15 мин при 13000 g (+4°C), после чего супернатант немедленно отбирался в чистые пробирки, в которых хранился до анализа при –78 °С. После размораживания экстракты повторно центрифугировали.

Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией 0,4 % о-фталевым альдегидом и 0,3 % 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4М Na-боратном буфере, pH 9,4. Для дериватизации вторичных аминокислот (пролина и оксипролина) проба далее смешивалась с раствором FМОС-хлорида в ацетонитриле (6 мг/мл). Детектирование — по флуоресценции (231/445 нм, начиная с времени выхода пиков пролина и оксипролина и до конца хроматограммы — 260/313 нм). Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой Agilent ChemStation A10.01 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот, содержащей равные количества определяемых соединений (2500 нмоль/мл). В методике использовались: концентрат стандартной смеси физиологических аминокислот фирмы «Calbiochem» (США), колонка Zorbax XDB C₈, 3,5 мкм, 3×150 мм. Подвижная фаза А: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА; подвижная фаза В: водный раствор ацетонитрила (60 % об.). Разделение проводили с градиентным элюированием от 5 до 100 % В за 78 мин; температура колонки 37 °С. Для определений использовали хроматограф Agilent 1100.

В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные

фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica». Использовались методы описательной статистики, корреляционного и дисперсионного анализа, а также линейно-дискриминантный анализ (прямая пошаговая процедура с $F_{\text{вкл}} = 3$ и $F_{\text{искл}} = 2$) для оценки изменений аминокислотного фонда как единого целого.

Результаты и обсуждение

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызвала в печени увеличение уровней глутамата, аспарагина, глицина, β -аланина, тирозина, а также снижение концентрации аланина (таблица 1). Обеднение пула аланина в печени может свидетельствовать о снижении катаболизма аминокислот под действием алкоголя в периферических тканях и, как следствие, переноса аланина в печень в глюкозо-аланиновом цикле. Влияние ХАИ на метаболизм ароматических аминокислот характеризуется помимо повышения уровня Туг и снижения соотношения Phe/Туг также исчезновением положительной корреляции между их уровнями ($r = 0,85$ в контроле, $r = -0,12$ при

ХАИ). Такая ситуация может быть объяснена снижением процессов утилизации тирозина при сохранении активности фенилаланингидроксилазной реакции. Следует отметить, что уровень тирозина при ХАИ повышается также и в плазме крови [20]. В целом изменение структуры аминокислотного фонда печени характеризуется снижением доли незаменимых аминокислот и свидетельствует в пользу изменения активности процессов гликолиза и глюконеогенеза (глутамат, глицин, аланин) и процессов конъюгации (глицин) в печени (таблица 1). Это объясняет повышение уровней данных аминокислот в печени, несмотря на угнетающее действие алкогольной интоксикации на транспорт аминокислот в гепатоциты [2]. В предыдущих исследованиях было показано, что при хронической алкогольной интоксикации отмечается повышение уровня триптофана в печени и плазме крови вследствие угнетения активности триптофан пирролазы [19]. Полученные нами данные не согласуются с этим положением, поскольку уровень триптофана в печени при хронической алкогольной интоксикации достоверно не повышался (таблица 1).

Таблица 1 — Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс, нмоль/г

Аминокислоты и их производные	Контроль	ХАИ	ХАИ + АРУЦ + таурин	ХАИ + АРУЦ + таурин + Тгр
Аспарат	1075 ± 115	1280 ± 135	1563 ± 258*	781 ± 89†
Глутамат	6798 ± 600	8713 ± 636*	8685 ± 921*	6155 ± 350†
Аспарагин	102,7 ± 5,9	252,8 ± 34,6*	217,5 ± 23,1*	160,7 ± 15,7†
Серин	1223 ± 119	1435 ± 181	2061 ± 333*†	1978 ± 245*
Глутамин	2795 ± 290	3336 ± 505	3140 ± 748	2605 ± 219
Гистидин	816,3 ± 46,5	795,3 ± 24,6	761,0 ± 46,8	1059 ± 33*†
Глицин	3123 ± 112	3918 ± 366*	3483 ± 232	4103 ± 270*
Фосфозаноламин	2361 ± 245	1886 ± 183	1792 ± 265	2182 ± 363
Треонин	360,6 ± 25,5	411,9 ± 67,4	479,2 ± 134,4	418 ± 35
Цитруллин	30,9 ± 1,0	30,5 ± 2,4	31,8 ± 1,9	35,1 ± 1,2
Аргинин	36,6 ± 2,6	39,8 ± 4,4	33,3 ± 3,3	33,3 ± 2,3
β -Аланин	128,5 ± 7,3	278,3 ± 39,3*	258,3 ± 40,8*	240 ± 39*
Аланин	2806 ± 320	1467 ± 174*	1946 ± 408*	2883 ± 293†
Таурин	2160 ± 191	1685 ± 179	3642 ± 1005	7414 ± 1430*†
Тирозин	97,1 ± 6,6	122,7 ± 8,6*	129,7 ± 8,5*	115,0 ± 6,5
α -Аминобутират	18,7 ± 4,0	28,5 ± 6,4	30,7 ± 8,1	19,5 ± 4,5
Этаноламин	4702 ± 252	4818 ± 380	4167 ± 376	5611 ± 669
Валин	166,9 ± 14,2	162,1 ± 11,0	190,4 ± 8,7	155,2 ± 8,5
Метионин	26,4 ± 3,2	21,5 ± 1,4	26,7 ± 1,5	27,9 ± 2,3
Цистатионин	21,6 ± 2,6	19,8 ± 3,8	29,5 ± 5,8	17,7 ± 3,5
Цистин	254,1 ± 45,3	209,0 ± 49,9	566,5 ± 159,6*†	512 ± 89*†
Триптофан	13,3 ± 1,1	14,6 ± 1,4	12,1 ± 1,3	18,7 ± 1,5*†
Изолейцин	121,3 ± 5,3	124,0 ± 10,9	130,7 ± 4,1	132,9 ± 12,1
Фенилаланин	119,8 ± 5,7	101,8 ± 11,5	118,9 ± 2,8	126,1 ± 7,6†
Лейцин	154,8 ± 11,6	146,6 ± 6,8	189,6 ± 10,0*†	172,1 ± 9,8†
Оксипролин	13,4 ± 1,5	11,7 ± 1,5	24,4 ± 3,2*†	12,7 ± 2,2
Орнитин	277,8 ± 28,6	295,1 ± 31,2	349,5 ± 54,7	314,4 ± 88,6
Лизин	397,2 ± 66,4	290,9 ± 46,1	380,2 ± 54,4	96,0 ± 20,0*†
Пролин	185,7 ± 30,9	185,2 ± 38,3	223,6 ± 21,5	249,8 ± 55,9
АРУЦ/ААК	2,04 ± 0,044	1,99 ± 0,191	2,07 ± 0,119	1,91 ± 0,0499
Phe/Туг	1,25 ± 0,043	0,87 ± 0,113*	0,94 ± 0,061*	1,10 ± 0,0423†
Сумма протеиногенных АК	20673 ± 1002	23027 ± 1173	24337 ± 1398*	21783 ± 786
Замен./незамен. АК	8,58 ± 0,360	10,26 ± 0,633*	9,87 ± 0,801	8,92 ± 0,4114

* $p < 0,05$ по отношению к контролю; † $p < 0,05$ по отношению к ХАИ

Введение композиции АРУЦ и таурина на фоне ХАИ вызвало в печени рост уровней аспартата, серина, лейцина, оксипролина и цистина. В то же время композиция не повлияла на уровни аминокислот, измененных под действием ХАИ — тирозина, глутамата, аспарагина, аланина и β-аланина (исключение составляет глицин, повышение уровня которого предотвращалось при введении композиции).

Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана при хронической алкогольной интоксикации индуцировало снижение уровней лизина (по отношению к контролю) и аспартата (по отношению к ХАИ), а также повышение концентраций серина, триптофана, таурина, цистина и гистидина. В то же время, предотвращалось нарушение уровней глутамата, аспарагина, аланина и тирозина, но оставались повышенными уровни глицина и β-аланина. Кроме того, введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана нормализует соотношение заменимых и незаменимых аминокислот (таблица). Как и при введении композиции АРУЦ и таурина, наблюдался рост уровня лейцина в печени, однако он был менее выраженным и достоверен только по отношению к ХАИ. Причиной этого может быть конкуренция с триптофаном за общую систему транспорта в печень. Повышение при введении обеих композиций уровня цистина и метаболически связанного с ним серина свидетельствует о снижении катаболических процессов серосодержащих аминокислот. Как правило, повышение уровней серосодержащих аминокислот в печени говорит об усилении детоксикационных процессов, однако

в данной ситуации рост цистина скорее всего обусловлен экзогенным поступлением таурина в составе композиций. Нормализация уровня тирозина и соотношения Phe/Tyr, а также восстановление нормальной положительной корреляции между их уровнями ($r = 0,8$), свидетельствует о нормализации утилизации ароматических аминокислот в печени после введения композиции. В то же время накопление триптофана в печени (его уровень в плазме крови через 12 ч после последнего введения не отличался от контрольных значений [20]) может объясняться активацией его транспорта в печень, где, как и в мозге, происходит его метаболизм.

По значению критерия Фишера наиболее значимыми показателями являлись гистидин, аспарагин, оксипролин, пролин, серин, триптофан и лейцин ($F = 12,1; 8,5; 7,1; 6,9; 4,4; 3,4$ и $3,4$ соответственно). На плоскости двух главных компонент расстояние между контрольной и группами ХАИ и ХАИ+композиция АРУЦ, таурина и триптофана практически одинаково (расстояние Махаланобиса 12,6 и 15,2 соответственно), в то время как расстояние между контрольной и группой ХАИ+композиция АРУЦ и таурина составляет 23,9 (рисунок 1). Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент свидетельствует о том, что введение аминокислотных композиций на фоне хронической алкогольной интоксикации наряду с эффектом нормализации приводит к специфическим для каждой композиции изменениям в аминокислотном фонде печени. Причем эти изменения более выражены в случае введения композиции, содержащей АРУЦ и таурин.

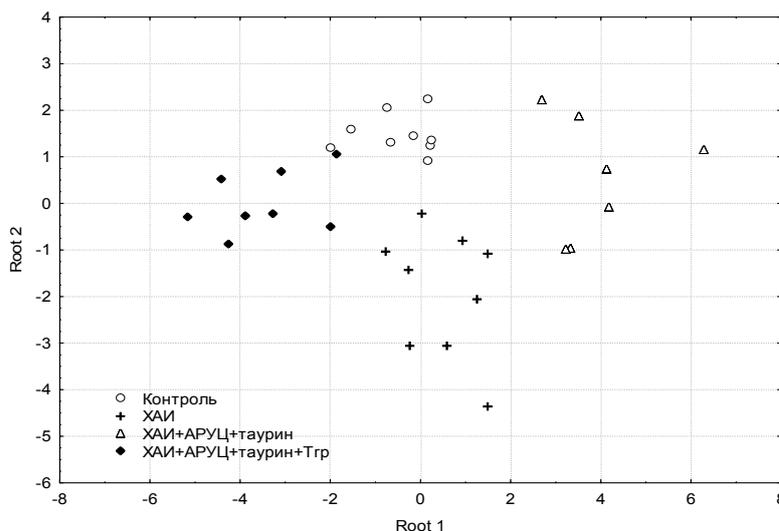


Рисунок 1 — Проекция реализаций экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент в многомерном пространстве показателей

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация сопровождается дисбалансом в фонде свободных аминокислот печени, основ-

ным проявлением которого является снижение доли незаменимых аминокислот. Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне

хронической алкогольной интоксикации способно, в отличие от введения композиции без триптофана, оказывать нормализующий эффект в отношении ряда показателей аминокислотного фонда печени, в том числе на уровне ароматических аминокислот, глутамата и аланина. В то же время обе композиции вызывают собственные сдвиги аминокислотного фонда, в том числе уровней аспартата, серина, цистина (композиция АРУЦ и таурина) и уровней гистидина и лизина (композиция АРУЦ, триптофана и таурина).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефёдов [и др.] // Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук. — 1997. — № 2. — С. 39–48.
2. Божко, Г. Х. Действие этанола на белки тканей и сыворотки крови человека и животных. / Г. Х. Божко, П. В. Волошин // Успехи совр. биологии. — 1989. — Т. 108, Вып. 1(4). — С. 52–65.
3. Влияние смеси аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на структуру печени и фонд свободных аминокислот у крыс при субхронической алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. — 2001. — № 12. — С. 4–10.
4. Влияние триптофана и таурина на формирование фонда свободных аминокислот в плазме крови при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Материалы науч.-практ. конф., посвященной 40-летию ГрГМУ. Гродно, 1998. — С. 50–51.
5. Патоморфология печени при остром алкогольном отравлении / Н. И. Прокопчик [и др.] // Медицинская панорама. — 2009. — № 3. — С. 57–59.
6. Разводовский, Ю. Е. Алкогольные поражения печени. / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2003. — № 7. — С. 66–70.
7. Козловский, А. В. Нарушения обмена аминокислот при алкоголизме / А. В. Козловский, Ю. Е. Разводовский, С. Ю. Островский // Материалы науч.-практ. конф., посвященной 40-летию ГрГМУ. Гродно, 1998. — С. 37.
8. Нефёдов, Л. И. Биологическая роль таурина / Л. И. Нефёдов // Вести АН Беларусі. — 1992. — № 3–4. — С. 99–106.
9. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Мн.: Наука и техника, 1995. — С. 278.
10. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Актуальные вопросы современной медицины. — Гродно, 2002. — С. 327–330.
11. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на продолжительность этанол-индуцированного сна / Ю. Е. Разводовский // Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвященной памяти академика Ю. М. Островского. — Гродно, 2003. — С. 185.
12. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия, 2004. — Т. 21, № 1. — С. 44–51.
13. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, № 5. — С. 38–43.
14. Смирнов, В. Ю. Влияние таурина на фонд свободных аминокислот при синдроме отмены этанола / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. — 2004. — № 1. — С. 24–26.
15. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и кофермента А при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. — Гродно, 1998. — С. 152.
16. Bell, C. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry / C. Bell, J. Abrams, D. Nutt // British Journal of Psychiatry. — 2001. — Vol. 178. — P. 399–405.
17. The effect of L-tryptophan on daytime sleep latency in normals: correlation with blood levels / C. F. George [et al.] // Sleep. — 1989. — Vol. 12, № 4. — P. 345–353.
18. Sandyk, R. L-tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review / R. Sandyk // Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 67, № 1–4. — P. 127–144.
19. Liber, C. S. Medical and nutritional complications of alcoholism: mechanisms and management / C. S. Liber. — New York: Plenum Press, 1992. — P. 352.
20. Effects of composition of taurine, L-tryptophan, and BCAAs on free amino acids pool in blood plasma of rats undergoing chronic ethanol intoxication / V. Y. Smirnov [et al.] // Abstracts of 43th Meeting of the Polish Biochemical Society and the 10th Conference of the Polish Cell Society, Olsztyn, September 7th–11st, 2008 // Acta Biochimica Polonica. — 2008. — Vol. 55, № 3. — P. 29–192.

Поступила 02.11.2009

УДК 616-006.31:616.5

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЕЛАНОМЕ

В. Н. Грушин, И. С. Беликова, О. Д. Мяделец, Т. Н. Кичигина,
И. В. Зубарева, Ю. П. Аблецова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В данной работе главным объектом изучения является кожа людей, больных меланомой. Для проведения исследований использовали методы гистологической техники и световой микроскопии. Для окрашивания гистологических срезов применяли общепринятые и специальные методы окраски. В структуре меланомы обращали внимание на общее строение эпидермиса и дермы, на морфологию меланоцитов и меланофоров, их локализацию и степень меланизации этих клеток.

Ключевые слова: меланома, меланоцит, меланофор, меланогенез, кожа, метод, окраска.

PECULIAR PROPERTIES OF THE HUMAN SKIN STRUCTURE UNDER MELANOMA

V. N. Grushin, I. S. Belikova, O. D. Myadelets, T. N. Kichigina,
I. V. Zubareva, U. P. Abletsova

Vitebsk State Medal of People's Friendship Medical University

The main object of the study is the derma of humans who suffer from melanoma. The researches were carried out with the implementation of histological equipment and light microscopy. Both usual and special procedures were used for coloring of histological specimen. In the structure of melanoma the attention was paid on the general structure of epidermis and dermis tissue, on the morphology of melanocytes and melaniferous, their location and the degree of these cells' melanization.

Key words: melanoma, melanocyte, melanophor, melanogenes, skin, method, coloration.

Введение

В последние годы наблюдается стремительный рост патологии, связанной с меланоцитарной системой кожи. Одна из причин — возрастающее желание людей получить солнечный моцион. Однако неправильное использование приемов загара в естественных и искусственных условиях — «загар любой ценой» — приводит к тому, что, среди заболеваний кожи значительно возросла частота возникновения злокачественных пигментных опухолей — меланом.

Для постановки диагноза и дифференциальной диагностики меланом требуется привлечение точных морфологических критериев, которые в настоящее время еще не разработаны в полной мере [1].

Результаты изучения морфологических особенностей кожи, а также меланоцитарной пролиферации являются объективными показателями, которые необходимы при проведении дифференциальной диагностики меланом, а также использоваться при прогнозировании и оценке стадийности опухолевого роста.

Вместе с тем изучение морфологии пигментного обмена в норме и при патологии представляет большой научный интерес как с позиции участия меланоцитарных клеток в барьерно-защитной системе организма человека, так и в аспекте тесных взаимодействий пигментных клеток с другими клеточными элементами кожи [2].

Цель исследования — изучить строение, локализацию и степень меланизации пигментных клеток кожи человека при меланоме.

Материал и метод исследования

Материалом исследования явилась кожа 7 людей, больных меланомой различных топогра-

фических областей кожного покрова, оперированных в областном онкологическом диспансере. В качестве контроля использовали кожу трупов людей, погибших в результате несчастных случаев, не связанных с заболеваниями системы кожных покровов. Для световой микроскопии материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, также использовались специфические окраски на меланины и меланоциты по методу Лили, основанному на связывании иона Fe^{2+} , и методу Фонтана-Массона с аммиачным серебром. Оценка морфологических изменений проводилась на световом микроскопе — при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ [1, 2].

Оценка гистологической информации осуществлялась с учетом следующих показателей:

- 1) особенности распределения пигментцитов в эпидермисе и дерме в условиях нормы и при меланоме;
- 2) примерные количество и размеры меланоцитов в эпидермисе;
- 3) степень меланизации меланоцитов и меланофоров эпидермиса и дермы и характер распределения пигмента в цитоплазме (диффузное или в виде гранул).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что при злокачественной меланоме происходило уменьшение толщины эпидермиса за счет рогового и частично зернистого слоев. Вместе с тем шиповатый слой по сравнению с контролем утолщен (акантоз). Граница между эпидермисом и дермой была существенно изменена (рисунок 1).

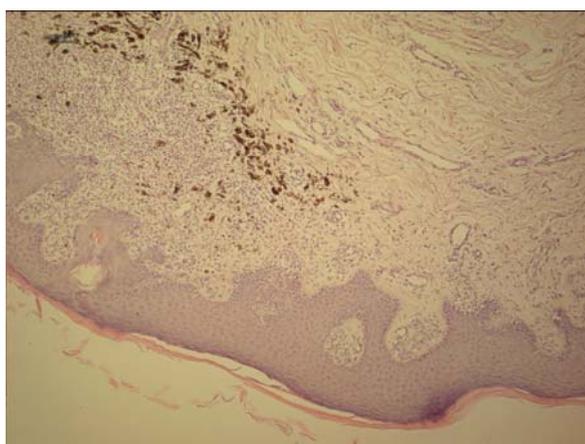


Рисунок 1 — Общий вид кожи при меланоме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$

В зоне эпидермиса, находящегося непосредственно над новообразованием, были отмечены следующие особенности. Клетки характеризовались разнообразием размеров, форм и количеством ядер. Они отличались слабобазо-

фильной, гомогенной окрашенной цитоплазмой, которая имела различный объем. В некоторых клетках она просматривалась в виде узкого ободка, в других, наоборот, была существенно увеличена в размерах. Ядра клеток были

базофильными с хорошо развитыми гетерохроматином и ядрышками.

В ряде случаев в эпидермальных гребешках встречались структуры крупных размеров округлой формы, 1–2 в поле зрения микроскопа, напоминающие, как и в невусной коже, роговые «жемчужины». В отдельных участках встречались гнезда неправильной формы, имеющие в своем составе соединительную ткань. В ней выявлялись клетки с обильной светлой, иногда

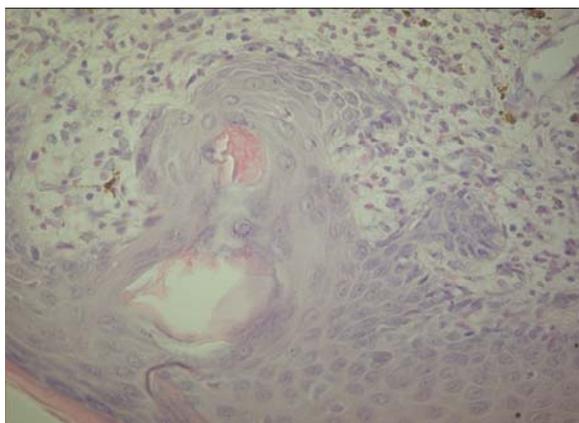


Рисунок 2 — Роговые «жемчужины» в эпидермисе кожи при меланоме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×400

На наш взгляд, наличие роговых «жемчужин» и дермальных соединительнотканых гнезд при меланоме может указывать на развитие злокачественной опухоли из невуса.

В эпидермисе, расположенном над опухолевым узлом, наблюдалось выраженное «маргинальное явление»: светлые клетки разрастались на границе эпидермиса и дермы и проникали как в вышележащие слои эпидермиса, так и в дерму. Базальный слой хорошо контурирует за счет базофильно окрашенных камбиальных клеток. Вместе с тем, в некоторых зонах граница проявлялась нечетко, что связано с нарушением citoархитектоники клеток базального слоя и вызвано появлением светлых клеток. Эти клетки находились на границе эпидермиса и дермы в большом количестве, пигментация в них полностью отсутствовала, цитоплазма была непрокрашенной и выглядела опустошенной. Светлые клетки находились на значительном расстоянии, изолированно друг от друга, что было, по всей видимости, обусловлено нарушением адгезионных контактов между ними. Такие же клетки наблюдались в гнездах эпидермиса (рисунок 4).

Кроме того, установлено, что на большей части среза сосочки выражены слабо, отмечалась тенденция к распространению опухолевых клеток из сосочкового слоя вглубь дермы. В подлежащей опухоли соединительной ткани определялся лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат, а также

ацидофильной цитоплазмой. Они, как правило, не содержали меланина и были похожи на клетки Педжета. По нашему мнению, данные «гнезда» могут являться результатом, во-первых, тангенциальных срезов кожи, поскольку в области таких гнездных скоплений просматривались кровеносные сосуды с выраженным кровенаполнением, во-вторых, результатом сложной конфигурации гребешков и, соответственно, дермальных сосочков (рисунки 2 и 3).

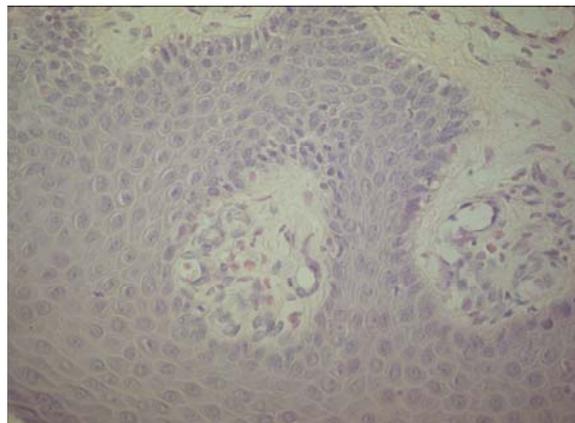


Рисунок 3 — Дермальные соединительнотканые гнезда в эпидермисе кожи при меланоме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×400

большое скопление меланофоров, нагруженных неоднородной массой окисленного меланина. Цитоплазма большинства меланофоров была хорошо выраженной, преобладала над объемом ядра (низкое ядерно-цитоплазматическое отношение), с четкими ровными, иногда фестончатыми контурами и зернистостью. Меланин в них чаще откладывался в виде крупных грубых зерен черного или бурого цвета, либо диффузно распределялся по цитоплазме. Некоторые клетки были плотно заполнены меланином, поэтому идентифицировались только благодаря своей форме и (иногда) по диффузно разбросанным гранулам пигмента. Количество пигмента в клетках опухоли различно. В ряде случаев меланин полностью заполнял цитоплазму клетки, в связи с чем рассмотреть ядро и другие детали ее строения было невозможно. Пигмент располагался и внеклеточно в виде гранул различной формы и величины.

Встречались меланофоры полигональной или веретеновидной формы, преимущественно крупных размеров, одноядерные, но в большинстве случаев их ядра были полностью маскированы, что свидетельствует об активации меланинового обмена в этих клетках.

В дермальном компоненте меланом не обнаружены придатки кожи: волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. Лишь в одном случае наблюдались остатки атрофированных сальных желез.

Следует отметить, что лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация в стромальном компоненте злокачественной опухоли была выражена в двух случаях из четырех. Стромальный клеточный инфильтрат имел преимущественно диф-

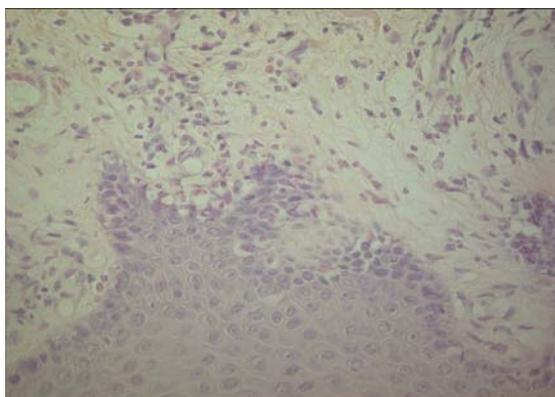


Рисунок 4 — «Светлые клетки» на границе эпидермиса и дермы при меланоме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$

фузное расположение. Среди лимфоцитов, которые являлись основным и обязательным компонентом инфильтрата, встречались также гранулоциты, плазматические клетки, макрофаги и фибробласты (рисунок 5).

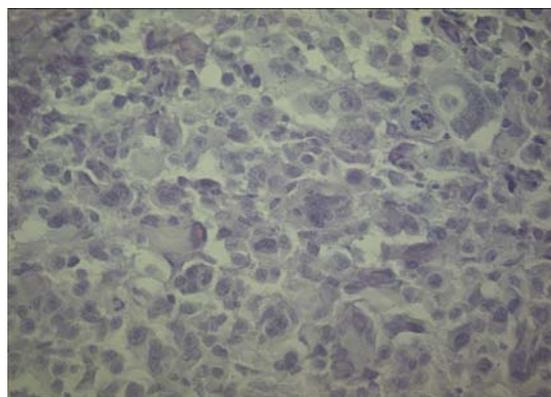


Рисунок 5 — Лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация в дерме кожи при меланоме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$

Выводы

Таким образом, в коже людей, больных меланомой, закономерно нарушалась гистоархитектоника эпидермиса. В базальном слое эпидермиса, а также в гнездах шиповатого слоя встречались крупные «светлые клетки». Соединительнотканная основа опухоли включала крупные скопления клеток больших размеров с интенсивной пигментацией — меланофоры. В строме пигментной опухоли выявлялся лимфоцитарно-

гистиоцитарный инфильтрат и не обнаружены придатки кожи: сальные, потовые железы и волосяные фолликулы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вихерт, А. М. Атлас диагностических биопсий кожи / А. М. Вихерт, Г. А. Галил-Оглы, К. К. Порошин. — М.: Медицина, 1973. — С. 42–57.
2. Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии / Т. Н. Кичигина [и др.] // Вестник ВГМУ. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 17–23.

Поступила 30.11.2009

УДК 612.014.462.9:616.13-004.6

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Прищепова, М. В. Одинцова

Гомельский государственный медицинский университет

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности применения методов сорбционной терапии для лечения и профилактики атеросклероза. С этой целью были рассмотрены кинетические закономерности адсорбции холестерина из водоспиртовых растворов, полученных ультразвуковым диспергированием атеросклеротических бляшек. В качестве адсорбентов использовались активированный уголь и микроцеллюлоза, широко применяемые в клинической практике в качестве энтеро- и гемосорбентов. Для количественного описания сорбционного процесса были рассчитаны кинетические константы сорбции и десорбции холестерина, а также константы адсорбционного равновесия, значения максимальной адсорбции и степень извлечения холестерина из модельных растворов, имитирующих состояние холестерина в кровяном русле. Изучение адсорбционных параметров процессов поглощения ионов кальция, магния, меди и аскорбиновой кислоты на активированном угле и микроцеллюлозе позволили выявить характер побочных процессов указанных сорбентов. Полученные данные позволили сделать вывод о преимуществах использования активированного угля для уменьшения содержания холестерина в крови.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, сорбционная терапия, активированный уголь, микроцеллюлоза, кинетические константы адсорбции и десорбции, константа адсорбционного равновесия.

THEORETICAL BASES OF ATHEROSCLEROSIS' ADSORPTIONAL THERAPY

A. V. Lysenkova, V. A. Philippova, L. V. Prischepova, M. V. Odintsova

Gomel State Medical University

The goal of the given investigation was to study the effectiveness of adsorption therapy applied to treat and prevent atherosclerosis. The kinetics of cholesterol adsorption from water-alcohol solutions prepared by ultrasonic degradation method was under study. Activated carbon and micro cellulose wide applied in medicine as entero- and

hemosorbents were used to bind and remove cholesterol from model solutions. In order to give quantitative description for the adsorption process the rate constants of adsorption and desorption, the equilibrium constant of adsorption, the maximum adsorption and the degree of cholesterol excretion were calculated. The studying of calcium, magnesium, copper and ascorbic acid adsorption at activated carbon and micro cellulose made it possible to appreciate the side effects of adsorption therapy. The investigation revealed that effectiveness of activated carbon for treating and preventing atherosclerosis is greater than that of micro cellulose.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, adsorption therapy, activated carbon, micro cellulose, rate constants of adsorption and desorption, the equilibrium constant of adsorption.

Введение

Адсорбционная терапия широко применяется в современной медицине как мощный способ детоксификации организма при отравлениях, а также для лечения целого ряда заболеваний: туберкулеза, СПИДа, бронхиальной астмы, острой почечной и печеночной недостаточности и других видов патологии [1, 2, 3]. Кроме того, использование сорбентов рассматривается как эффективный метод очистки организма от радионуклидов, что особенно актуально для жителей регионов, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС [4].

В последние годы появились многочисленные публикации о применении сорбентов для регулирования обмена холестерина и предупреждения развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Связывая холестерин, сорбенты уменьшают риск развития сердечно-сосудистой патологии [5, 6].

Однако наряду с несомненными достоинствами широко известны и побочные эффекты использования сорбентов: связывание и выведение из организма биометаллов, витаминов и других биологически активных соединений [7].

Для гемо- и энтеросорбции используются сорбенты двух классов: неселективные, поглощающие из крови, лимфы, плазмы, а также ЖКТ несколько веществ, и селективные, извлекающие вещества определенной структуры. К первой группе относятся активированные угли, на поверхности которых собираются индолы, скатолы, гуанидиновые основания, жирные кислоты, билирубин, органические кислоты и т. д. К селективным сорбентам относятся микроцеллюлоза и другие сорбенты, изготовленные на основе пищевого волокна [8, 9].

Исследование проводилось в двух направлениях:

- изучение кинетических и термодинамических параметров адсорбции холестерина на активированном угле и микроцеллюлозе;
- определение параметров сорбции и выведения ионов кальция, магния, меди и аскорбиновой кислоты (АК) из модельных растворов.

Методы исследования

Настоящее исследование выполнялось в 2007–2009 гг. на базе кафедры общей и биорганической химии Гомельского государственного медицинского университета. Адсорбция

холестерина изучалась из его водоспиртовых дисперсий, приготовленных методом ультразвукового диспергирования атеросклеротических бляшек. Изучение кинетики сорбционного процесса выполнялось путем пропускания модельных растворов с различными исходными концентрациями холестерина (1,64; 1,94; 2,41 ммоль/л) через колонки, заполненные активированным углем и микроцеллюлозой. Динамика сорбции исследовалась путем периодического отбора проб из растворов с последующим определением в них содержания холестерина. Концентрация холестерина измерялась энзиматическим колориметрическим методом. Принцип метода заключается в следующем: при гидролизе эфиров холестерина холестеролэстеразой образуется свободный холестерин, который окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества водородопероксида. Под действием пероксидазы водородопероксид окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации холестерина в пробе. В качестве рабочего использовался раствор ферментов холестеролэстеразы и холестеролоксидазы, а также хромогенов, активаторов и стабилизаторов в фосфатном буфере. В роли раствора сравнения (калибратора) применялся раствор с содержанием холестерина 5,17 ммоль/л [10].

Методика периодического отбора проб использовалась и для изучения сорбции катионов кальция, магния, меди и аскорбиновой кислоты из модельных водных растворов с различными исходными концентрациями адсорбатов на активированном угле и микроцеллюлозе. Содержание ионов кальция и магния в отбираемых пробах выполнялось методом комплексонометрии, а концентрация ионов меди и аскорбиновой кислоты определялась йодометрическим методом [11].

Результаты и обсуждение

Для гемо- и энтеросорбции холестерина обычно применяются углеродные сорбенты, которые, несмотря на их невысокую сорбционную емкость и некоторые побочные эффекты, нашли широкое применение в современной медицине. Перспективным считается применение микроцеллюлозы и других сорбентов, приготовленных на основе пищевых волокон.

Скорость изучаемых процессов адсорбции удовлетворительно описывается параболическим уравнением, напоминающим по виду уравнение Фрейндлиха [12]:

$$a = k \tau^{\frac{1}{n}}, \quad (1)$$

где k — константа скорости, зависящая от размера адсорбирующей поверхности и коэффициента диффузии адсорбтива, a — адсорбция вещества ммоль/г, τ — время, мин. Логарифмическое преобразование данного уравнения позволяет рассчитать константу сорбции графическим методом. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Кинетические параметры адсорбции холестерина на угле и микроцеллюлозе

Сорбент	Константа скорости адсорбции, мин ⁻¹	Константа скорости десорбции, мин ⁻¹	$\tau_{\text{равн.}}$, мин
Активированный уголь	$1,0 \times 10^{-7}$	$4,2 \times 10^{-6}$	25–30
Микроцеллюлоза	$1,7 \times 10^{-8}$	$4,2 \times 10^{-7}$	15–20

Полученные данные позволили установить, что:

- время достижения адсорбционного равновесия на активированном угле составляет 25–30 мин, а на микроцеллюлозе — 15–20 мин, что свидетельствует о высокой скорости сорбционных процессов, обусловленной, вероятно, высокой скоростью диффузии в растворах;
- скорость адсорбции холестерина на угле существенно выше, чем на микроцеллюлозе;
- поскольку константа скорости десорбции несколько превышает константу адсорбции, то можно сделать вывод о невысоком сродстве холестерина как к углю, так и к микроцеллюлозе.

Полученные кинетические данные легли в основу расчета термодинамических параметров

процессов адсорбции. Адсорбция холестерина из модельных растворов, протекающая при комнатной температуре (20–22 °С), удовлетворительно описывается уравнением Ленгмюра [13]:

$$a = a_{\text{max}} \frac{Kc}{Kc + 1} \quad (2)$$

где K — константа равновесия адсорбции, характеризующая сродство данного адсорбируемого вещества к данному сорбенту, c — концентрация адсорбата, ммоль/л, a_{max} — максимальная адсорбция, ммоль/г.

Линейное преобразование уравнения Ленгмюра позволило рассчитать его параметры графическим методом. Результаты определения параметров адсорбции представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Термодинамические параметры адсорбции холестерина на угле и микроцеллюлозе

Сорбент	a_{max} , ммоль/г	Константа равновесия $\times 10^2$	Степень извлечения, %
Активированный уголь	40,0	4,10	8,40
Микроцеллюлоза	4,00	2,40	4,18

Полученные данные позволили сделать выводы:

- максимальная адсорбция холестерина на угле (a_{max}), характеризующая сорбционную емкость (мощность сорбента), достаточно велика, что свидетельствует о значительной эффективности данных сорбентов для снижения уровня холестерина в крови. Максимальная адсорбция холестерина на микроцеллюлозе на порядок ниже, чем на угле, что позволяет сделать вывод о возможности их применения при лечении атеросклероза;
- константы адсорбционного равновесия свидетельствуют о преимуществе угля перед микроцеллюлозой: сродство холестерина к углю в два раза выше, чем к целлюлозе;
- степень извлечения холестерина на угле приблизительно в два раза превышает степень его извлечения на микроцеллюлозе, тем не менее этот сорбент можно использовать в начальных стадиях заболевания.

Для оценки побочных эффектов адсорбционной терапии атеросклероза были изучены

кинетические и термодинамические параметры сорбции ионов кальция, магния, меди и аскорбиновой кислоты (АК) на активированном угле и микроцеллюлозе. Результаты расчетов кинетических параметров адсорбции представлены в таблице 3.

Приведенные данные позволили установить:

- микроцеллюлоза наиболее активно связывает и выводит биометаллы и АК. Сорбционные процессы на ней характеризуются наибольшими значениями констант скорости, изменяющимися в диапазоне $7,9\text{--}11,3 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$;
- наибольшая скорость сорбционных процессов на изучаемых сорбентах наблюдается для ионов кальция и магния; скорость извлечения АК и катионов меди значительно ниже.

Полученные кинетические данные легли в основу расчета термодинамических параметров процессов сорбции.

Параметры адсорбции биометаллов и АК представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Кинетические параметры адсорбции ионов кальция, магния, меди и аскорбиновой кислоты

Сорбент	$k \times 10^3, \text{мин}^{-1}$				Степень извлечения, %			
	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cu^{2+}	АК	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cu^{2+}	АК
Уголь активированный	1,11	0,76	0,41	1,57	55,46	62,1	17,4	74,2
Микроцеллюлоза	11,3	9,4	7,9	8,9	76,7	43,5	48,75	60,5

Таблица 4 — Термодинамические параметры уравнения адсорбции Ленгмюра

Сорбент	$a_{\text{max}}, \text{ммоль/г}$				$K \times 10^3, \frac{1}{\text{ммоль}}$			
	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cu^{2+}	АК	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cu^{2+}	АК
Уголь активированный	8,33	20,0	9,98	2,94	4,6	4,0	2,0	0,37
Микроцеллюлоза	25,0	38,9	46,7	35,9	270	31,2	18,8	46,9

Полученные данные позволили сделать выводы:

- наиболее активным сорбентом, имеющим наибольшее сродство ко всем изученным адсорбатам, является микроцеллюлоза; она же обладает наибольшей селективностью по отношению к катионам кальция ($K = 0,27$);

- наименее активным сорбентом явился активированный уголь, имеющий, тем не менее, относительно высокое сродство к катионам кальция ($K = 4,6 \times 10^{-3}$) и магния ($K = 4,0 \times 10^{-3}$).

Таким образом, активированный уголь характеризуется высокой степенью извлечения холестерина, но низкими побочными эффектами, что и способствует его широкому применению для коррекции уровня холестерина в крови.

Заключение

1. Изучены кинетические и термодинамические характеристики адсорбции холестерина из водноспиртовых растворов на активированном угле и микроцеллюлозе, свидетельствующие о сравнительно высокой эффективности сорбционной терапии для лечения и профилактики атеросклероза.

2. Определены кинетические и термодинамические параметры сорбционных процессов, протекающих в водных растворах солей кальция, магния, меди (II) и АК под воздействием активированного угля и микроцеллюлозы. Полученные данные позволяют сделать вывод о незначительных побочных эффектах активированного угля.

3. С большой степенью вероятности можно утверждать, что применение активированного угля является одним из надежных спосо-

бов понижения холестерина в крови и других биологических жидкостях человека.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хотимченко, Ю. С. Применение энтеросорбентов в медицине / Ю. С. Хотимченко, А. В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 84–89.
2. Хотимченко, Ю. С. Энтеросорбенты для больных и здоровых / Ю. С. Хотимченко, А. В. Кропотов // Медико-фармацевтический вестник Приморья. — 1998. — № 4. — С. 99–107.
3. Timokhina, V. I. Toxicological aspects of preclinical studies of hemosorbents / V. I. Timokhina, S. Y. Lanina, V. G. Lappo // Med. Prog. Technol. — 1992. — Vol. 18(1–2). — P. 15–17.
4. Лысенкова, А. В. Адсорбция радиоцезия на глинах / А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, В. А. Игнатенко // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: матер. Междунар. науч. конф., VII съезд БООФиб, Минск, 21–23 июня 2006 г. — Мн., 2006. — Т. 2. — С. 317–319.
5. Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. — Л., 1991. — 245 с.
6. Markin, S. S. The programmatic hemosorption in the comprehensive treatment of atherosclerosis of various localization. Hemosorption in the treatment of atherosclerosis / S. S. Markin, E. S. Nalivaiko, E. M. Khalilov // Biomater Artif Cells Artif Organs. — 1987. — Vol. 1, № 15. — P. 125–135.
7. Лысенкова, А. В. Термодинамика энтеросорбции / А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Прищепова // Эколого-биологические вопросы просвещения и воспитания: матер. Междунар. науч.-метод. конф., Одесса, сент. 2007. — Одесса, 2007. — С. 81–84.
8. Кузнецов, Б. Н. Синтез и применение углеродных сорбентов / Б. Н. Кузнецов // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 12. — С. 29–34.
9. Рощина, Т. М. Адсорбционные явления и поверхность / Т. М. Рощина // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 2. — С. 89–94.
10. Пилипенко, А. Т. Аналитическая химия / А. Т. Пилипенко, И. В. Пятницкий: в 2 кн. — М.: Химия, 1990. — 846 с.
11. Физико-химические методы анализа. Практическое руководство: учеб. пособие для вузов / под ред. Б. В. Алесковского. — Л.: Химия, 1988. — 376 с.
12. Воюцкий, С. С. Курс коллоидной химии / С. С. Воюцкий. — М.: Химия, 1976. — 512 с.
13. Евстратова, К. И. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фарм. вузов и факультетов / К. И. Евстратова, Н. А. Купина, Е. Е. Малахова; под ред. К. И. Евстратовой. — М.: Высш. шк., 1990. — 487 с.

Поступила 10.07.2009

УДК 615.099.091:547.422.22

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЧЕЛОВЕКА И БЕЛОЙ КРЫСЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Ю. А. Овсюк¹, А. А. Жукова², Д. А. Зиновкин¹

¹Управление по Гомельской области

Государственной службы медицинских судебных экспертов

²Гомельский государственный медицинский университет

Данные судебно-медицинских исследований смертельных отравлений этиленгликолем позволили актуализировать общие специфические признаки патоморфологических изменений внутренних органов при

экспериментальном введении летальных доз этиленгликоля лабораторным животным: выраженные расстройства кровообращения и микроциркуляции во внутренних органах; венозное полнокровие; кристаллы щавелевокислого кальция в канальцах почек; дистрофические изменения в почках и печени.

Ключевые слова: этиленгликоль, токсичность.

PATHOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTERNAL ORGANS OF HUMAN AND WHITE RAT AT ETHYLEN GLYCOLE POISONING

U. A. Ovseyuk¹, A. A. Zhukova², D. A. Zinovkin¹

¹Management of Judicial Medical Examinations of Gomel Region

²Gomel State Medical University

The data from medical researches of fatal poisonings by ethylen glycole have allowed to reveal the general specific attributes of pathological and morphological changes of internal organs at experimental introduction of fatal dozes of ethylen glycole to the laboratory animals: the expressed frustration of blood circulation and microcirculation in internal organs; venopressor plethora; crystals of lemon salt in tubules of kidneys; dystrophic changes into kidneys and liver.

Key words: ethylen glycole, toxicity.

Введение

Этиленгликоль (ЭГ) — сиропообразная бесцветная или желтоватая жидкость входит в состав антифризов и гидротормозных жидкостей. Отравления развиваются при употреблении его как суррогата алкоголя. Диагностика отравлений этиленгликолем нередко затруднительна в связи с тем, что пострадавшие часто поступают в бессознательном состоянии, а специфические признаки отравлений данным ядом отсутствуют.

Дозы, вызывающие смертельное отравление человека этиленгликолем, подвержены большим колебаниям и варьируют в пределах от 50 до 500 мл. В большинстве случаев смертельными являлись 100–150 мл жидкостей, содержащих ЭГ. По другим сведениям, летальные дозы в пересчете на чистое вещество составляли 1,5–5,0 мл/кг. Известно, что для большинства видов животных ЭГ менее токсичен, чем для людей. ЛД₅₀ ЭГ для крыс, по данным разных авторов, составляет от 7,0 до 15,0 г/кг (7,8–14,4 мл/кг) [1]. Кроме того, существуют значительные различия в индивидуальной чувствительности к яду, в одних случаях прием 30–60 мл ЭГ приводил к гибели пострадавших, в других – прием 240–280 мл не являлся смертельным [2]. На клиническую картину и выраженность симптомов отравления этиленгликолем большое влияние оказывают состояние исходной резистентности организма и его индивидуальные особенности [3].

Токсическое действие этиленгликоль оказывает, в первую очередь, на ЦНС, печень, почки. При терминальных стадиях отравления ЭГ возникают отеки мозга и легких, приводящие к смертельным исходам, развитие тяжелых поражений паренхиматозных органов с формированием острой почечной или почечно-печеночной недостаточности. Смертность при поражении этиленгликолем исключительно высока и составляет более 60 % всех случаев

отравления, поэтому проблема имеет не только клиническое, но и социальное значение [4].

Характерной особенностью действия этиленгликоля является наличие скрытого периода. Признаки отравления в большинстве случаев появляются в среднем спустя 8 часов после приема яда, поэтому больные, как правило, поступают в крайне тяжелом, бессознательном состоянии [3]. Выявление наиболее выраженных морфологических признаков интоксикации, полученных при микроскопическом исследовании органов человека и лабораторных животных, позволяет в эксперименте получить новые данные по патогенезу интоксикации этиленгликолем в судебно-медицинской практике, акцентировать внимание на ранние проявления патологии, способствовать разработке эффективной и обоснованной терапии, направленной на ликвидацию основных нарушений в организме при остром отравлении этиленгликолем.

Целью работы было сравнение данных судебно-медицинских исследований при смертельных отравлениях человека с данными, полученными при патоморфологическом исследовании внутренних органов лабораторных животных при внутрижелудочном введении летальных доз этиленгликоля.

Материал и метод исследования

В данной статье освещены результаты изучения морфологического субстрата при острой интоксикации этиленгликолем, анализировались микропрепараты судебно-гистологического исследовании трупов 27 мужчин в возрасте $49,8 \pm 12,1$ лет, смерть которых наступила в течение суток после отравления этиленгликолем. Моделирование интоксикации этиленгликолем (ГОСТ 19710-8) выполнялось на белых беспородных крысах-самцах средней массой 415,0 г. В опыте использовали микропрепараты органов 12 лабораторных крыс, которым внутрижелудочно вводилась летальная доза этиленгликоля. ЭГ вводи-

ли в желудок зондом в дозе 0,5 мл, которая была нами ранее установлена как летальная [5]. Животных выводили из эксперимента через 24 часа после однократного введения этиленгликоля. Секционный материал от крыс (сердце, легкие, печень, почки) забирали в течение 6 часов после смерти животных, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, осуществлялась стандартная проводка материала в восходящих концентрациях спирта. Микропрепараты внутренних органов человека и крысы окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопии использовали увеличение $\times 200$ и $\times 400$. Исследования проводилось на оборудовании фирмы LEICA судебно-гистологического отделения Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз.

Результаты и обсуждение

Произведено изучение заключений экспертов отдела общих экспертиз и судебно-гистологической лаборатории Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз за период с 2004 по 2008 гг., в которых указывалось, что основной причиной смерти явилось острое отравление этиленгликолем. При поступлении в стационар у пациентов с интоксикацией этиленгликолем объективно отмечалось тяжелое либо очень тяжелое состояние. Кожные покровы были гиперемированы, кисти холодные, отмечался цианоз и мраморность кожи верхних и нижних конечностей. Пульс 80–120 уд./мин, ритмичный, твердый. Тоны сердца при аускультации приглушены, ритмичны. В легких выслушивалось ослабленное везикулярное либо жесткое дыхание. Частота дыхания была в пределах нормы. Печень выходила из-под реберной дуги на 3–5 см, при пальпации отмечалась болезненность. Диурез по катетеру составлял от 0 до 250 мл светло-желтой жидкости. Нервно-психическое состояние варьировало от спутанности сознания до глубокой комы. Речь поступившего была невнятной. Зрачки были равными, реакция на свет сохранялась. При УЗИ печени отмечалось увеличение размеров, эхогенность была повышена, эхоструктура однородна. Почки при ультразвуковом исследовании были увеличены в размерах, эхогенность была повышена, отмечалась отечность пирамид. В течение 3–5 суток нахождения в стационаре в легких при аускультации начинали выслушиваться хрипы. Отмечалось нарушение движений нижних конечностей. Состояние прогрессивно ухудшалось, больные теряли сознание. В большинстве случаев в связи с расстройством дыхания проводилась искусственная вентиляция легких, отмечалась анурия. На фоне проводимого лечения происходила остановка сердца, реанимационные мероприятия не давали эффекта.

При аутопсии всех умерших в результате отравления этиленгликолем ощущался резкий запах алкоголя, исходящий от внутренних органов. Несмотря на упоминаемые в литературе кровоизлияния в склеры и синюшность лица [4], данные признаки выявлялись при внешнем осмотре тела только у трех трупов. При внутреннем исследовании умерших наблюдались гиперемия вещества головного мозга, множественные мелкоочаговые кровоизлияния во внутренних органах под слизистые и серозные оболочки. Анализ секционных исследований мужчин показал, что для данной интоксикации наиболее характерен выраженный отек головного мозга и мягкой мозговой оболочки с нарушением микроциркуляции в головном мозге и мелкоочаговые периваскулярные диапедезные кровоизлияния в коре.

Миокард на разрезе имел светло-красную окраску с участками неравномерного кровенаполнения с множественными белыми прослойками. Морфологические изменения в сердце проявлялись расстройством кровообращения и очаговой дистрофией миокарда. Отмечалась фрагментация и дистрофические изменения кардиомиоцитов. Эти данные практически полностью совпадают с результатами, полученными в экспериментах по моделированию острого отравления этиленгликолем [5].

В ранее выполненных экспериментах установлено, что дозы этиленгликоля 0,5 мл/100 г и выше при внутрижелудочном поступлении в организм являются летальными для крыс. Смерть наступает через 24 часа после введения яда.

В таблице 1 представлены обобщенные результаты патоморфологических исследований внутренних органов человека и крысы.

При внешнем осмотре крыс отмечался грязный шерстяной покров, кровоизлияния в кожу и слизистые не наблюдались. Макроскопически, в первую очередь, обращало на себя внимание состояние желудка и пищевода. Наблюдался отек всех слоев, слизистая была набухшая, серого цвета, снималась при проведении тупой стороной скальпеля. При внутреннем исследовании печени и почек наблюдались идентичные изменения. Микроскопические изменения внутренних органов представлены в таблице 1.

Микроскопические фотографии миокарда крысы при интоксикации ЭГ в течение суток представлены в ранее опубликованной работе [5]. Следует отметить, что для крыс более характерен интерстициальный отек миокарда — от умеренного до более выраженного.

Результаты гистологического исследования легких показали, что для клиники и эксперимента характерными являются токсический отек легких и лейкоцитоз, наличие очагов острой эмфиземы альвеол.

Таблица 1 — Результаты патоморфологических исследований внутренних органов человека и крысы при остром отравлении этиленгликолем

Органы	Патоморфологическая картина	
	клиника	эксперимент
Легкие	Отек легких. Реакция внутрисосудистого лейкоцитоза. Заполнение альвеол розовыми гомогенными массами и умеренным количеством малоизмененных эритроцитов, в небольшом количестве отмечаются лейкоциты. В единичных альвеолах умеренное количество гемосидерофагов. Инфильтрация единичными лейкоцитами стенки бронха. Полнокровие сосудов.	Местами возле сосудов видны небольшие очаги скопления клеток с достаточно крупными округлыми или овальными ядрами. Везикулярная эмфизема, ателектаз альвеол, просветы содержат слущенный эпителий, местами небольшое количество эритроцитов. Бронхи и бронхиолы — сужены просветы. Спазм, запустение артерий и артериол. Неравномерное кровенаполнение, преимущественно полнокровие капилляров со стазами, сладжами эритроцитов.
Сердце	Стенки венечных артерий не изменены, ход некоторых мышечных волокон нарушен в виде их переплетения. Очаговое полнокровие.	Умеренно выраженный интерстициальный отек. Выраженная паренхиматозная (белковая и гидропическая) дистрофия с глыбчатым распадом до некроза отдельных групп кардиомиоцитов. Спазм, умеренное полнокровие артерий и артериол. Местами полнокровие капилляров и вен, со стазами, сладжами эритроцитов, местами в просветах капилляров и перикапиллярных пространствах видны скопления лейкоцитов. Волнообразная деформация мышечных волокон.
Желудок	Очаговый некроз слизистой оболочки желудка и пищевода с реактивным воспалением.	Местами на поверхности слизистой и в подслизистой видны мелкие скопления лейкоцитов. Спазм артериол подслизистой, местами мелкие кровоизлияния; умеренное полнокровие капилляров и венул со стазами, сладжами эритроцитов. Под мышечной оболочкой кровоизлияния.
Печень	Балочное строение сохранено, различимы единичные жировые включения. Полнокровие сосудов. По ходу триад строма тонковолокнистая. Отмечается центрлобулярная гидропическая дистрофия гепатоцитов.	Выраженная паренхиматозная (белковая) дистрофия гепатоцитов. Спазм, запустение артериол портальных трактов; портальные тракты инфильтрированы небольшим количеством лейкоцитов. Полнокровие синусоидных капилляров со стазами, сладжами эритроцитов, особенно выражено в центре долек — с небольшими кровоизлияниями и некрозом отдельных гепатоцитов.
Почка	Полнокровие сосудов. Просветы капсул клубочков свободны. Эпителий извитых канальцев набухший, со светлой цитоплазмой и четкими клеточными стенками, ядра единичных клеток не окрашиваются, в просветах канальцев прозрачные пластинки кристаллов оксалатов. Отек стромы мозгового вещества. Под капсулой почки мелкие участки склероза стромы.	Неравномерное кровенаполнение капилляров клубочков. Выраженная паренхиматозная (белковая и баллонная) дистрофия, местами до некроза эпителия канальцев, просветы сужены или содержат эозинофильные зернистые или крошечные массы, в проксимальных и дистальных канальцах видны немногочисленные кристаллы, местами отдельные канальцы инфильтрированы небольшим количеством лейкоцитов. Спазм, плазматическое пропитывание, запустение артерий и артериол. Умеренный отек интерстиция. Полнокровие интерстициальных капилляров и венул, со стазами, сладжами эритроцитов, местами диапедезными кровоизлияниями.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что при гистологическом исследовании в слизистой пищевода и желудка наблюдаются различные проявления: у людей — очаги воспаления с лейкоцитарной инфильтрацией, для крыс более характерны дистрофические изменения. При исследовании желудка выявлены очаговый некроз слизистой оболочки с реактивным воспалением, эрозии и диапедезные кровоизлияния в стенке желудка.

При макроскопическом исследовании печени у людей отмечалось увеличение в объеме, отечность, полнокровие. На разрезе печень имела «мускатный вид». Эти признаки можно связать с характерным для отравления этиленгликолем проявлением центрлобулярной гидропической дистрофии и некроза в сочетании с полнокровием и кровоизлиянием по периферии долек. В печени человека и крысы отмечаются сходные признаки интоксикации:

выраженная паренхиматозная дистрофия, полиморфизм ядер, крупные очаговые кровоизлияния и некроз отдельных гепатоцитов в различных отделах долек. Спазм, плазматическое пропитывание артериол портальных трактов [5]. Зернистая дистрофия гепатоцитов более характерна для человека и выявлена практически во всех наблюдениях аутопсий.

Почки увеличены в объеме, на разрезе имели пестрый вид из-за множества обширных кровоизлияний и участков некроза серовато-желтого цвета, соединительнотканная капсула отслоена. Исследования показали, что характерными признаками поражающего влияния токсина на почки как человека, так и лабораторных животных явились: выраженная паренхиматозная дистрофия, наличие в канальцах кристаллов щавелевокислого кальция, очаговый некротический нефроз и дистрофические изменения нефроэпителия.

Анализируя патологоанатомические и судебно-гистологические заключения и сравнивая их с результатами, полученными в эксперименте, мы выявили общие наиболее выраженные морфологические признаки, которые можно считать специфическими при действии этиленгликоля: расстройство кровообращения в микроциркуляторном русле внутренних органов, полнокровие вен, в печени и почках — выраженные дистрофические изменения, наличие кристаллов оксалата кальция в канальцах почек, для легких характерен отек и спазм мелких бронхов.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что изменения в тканях почек, печени и сердца, вызванные токсическим действием этиленгликоля в клинике и эксперименте, имеют гистологическое сходство.

2. Разница в строении эпителия слизистой и составе слизи легких, пищевода и желудка человека и крысы делают нецелесообразным использование этих органов как модели для изучения последствий отравления этиленгликолем в экспериментах, выполненных на крысах.

3. Характерными признаками интоксикации этиленгликолем являются: выраженное расстройство кровообращения и микроциркуляции во внутренних органах; венозное полнокровие; кристаллы щавелевокислого кальция в канальцах почек; выраженные дистрофические изменения в почках и печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Спирты: Серия «Токсикология для врачей» / Н. Ф. Маркизова [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2004 — 112 с.
2. Лужников, Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М.: Медицина, 1994. — 254 с.
3. Лужников, Е. А. Острые отравления: рук-во для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
4. К токсикокинетике этиленгликоля при терапии острых интоксикаций / В. П. Кутлуни [и др.] // Терапевтический архив. — 1984. — № 7. — С. 85–89.
5. Сахаров, Г. Ю. Острые отравления этиленгликолем / Г. Ю. Сахаров // Судмедэкспертиза. — 1983. — № 2. — С. 48–52.
6. Овсинок, Ю. А. Острая токсичность и структурные нарушения во внутренних органах белых крыс при интоксикации этиленгликолем / Ю. А. Овсинок, А. А. Жукова, Н. В. Тургунтаева // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2007. — № 1(11). — С. 93–98.

Поступила 11.02.2010

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.1-036.8(476.2)

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 2004–2008 ГГ.

А. Л. Лопатина

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

С целью определения путей сокращения смертности населения трудоспособного возраста проведено изучение смертности от болезней системы кровообращения данной возрастной категории за период 2004–2008 гг. в Гомельской области. В структуре смертности населения трудоспособного возраста в 2004–2008 гг. БСК находятся на 2 месте, незначительно уступая внешним причинам.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, трудоспособное население, преждевременная смертность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, факторы риска.

THE MORTALITY FROM CIRCULATORY DISEASES AMONG THE ABLE-BODIED POPULATION OF GOMEL REGION IN 2004–2008

A. L. Lopatina

Gomel Regional Cardiologic Dispensary

For the purpose of defining ways to reduce mortality among the able-bodied population there was done a survey of the mortality from circulatory diseases among people of this group in Gomel region throughout 2004–2008. Circulatory diseases rank second in the able-bodied population death-rate slightly yielding to external factors.

Key words: circulatory diseases, mortality, able-bodied population, premature mortality, heart disease, cerebrovascular disease, risk factors.

В Законе Республики Беларусь «О демографической безопасности Республики Беларусь» демографическими угрозами для нашего государства определены: депопуляция, старение населения, нерегулируемые миграционные процессы, деградация института семьи.

Основной причиной депопуляции в настоящее время является смертность населения. Определение путей снижения смертности, особенно населения трудоспособного возраста, является важным условием не только улучшения демографической ситуации, но достижения устойчивого социально-экономического развития общества.

С целью определения путей сокращения смертности населения трудоспособного возраста нами проведено изучение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) данной возрастной категории за период 2004–2008 гг. в Гомельской области.

Исследование проводилось по архивному материалу Национального статистического комитета Республики Беларусь: сводным отчетам из ЗАГСов по врачебным свидетельствам о

смерти (форма 106/у) и по фельдшерским справкам о смерти (форма 106-1/у). Материал был представлен в абсолютных цифрах и заносился в исследовательскую форму первичной регистрации смертности от БСК в Гомельской области за 2004–2008 гг. Расчет интенсивных показателей смертности от БСК проводился с учетом среднегодовой численности населения (статистический сборник «Возрастно-половая структура населения Республики Беларусь и областей и среднегодовая численность населения за 2004–2008 гг.»).

Ежегодно в Гомельской области от болезни системы кровообращения в трудоспособном возрасте умирает более 1500 человек. В 2008 г. каждая седьмая смерть от БСК среди жителей Гомельской области зарегистрирована в трудоспособном возрасте, а среди умерших от БСК мужчин — каждая четвертая.

Доля умерших от БСК в трудоспособном возрасте от числа всех умерших за последние годы была наибольшей в 2007 г. — 14,4 %, наименьшей в 2005 г. — 12,5 % (рисунок 1).



Рисунок 1 — Доля умерших в трудоспособном возрасте в структуре смертности от БСК населения Гомельской области в 2004–2008 гг. (%)

Наибольший показатель смертности от БСК населения трудоспособного возраста Гомельской области за период 2004–2008 гг. наблюдался в 2006 г., когда он составил 182,5 на 100 тыс. населения, наименьший в 2007 г. — 168,2 на 100 тыс. населения.

Средний темп прироста показателя смертности за 2004–2008 гг. составил в Гомельской области 1,6 %, в Республике Беларусь за этот же период — 0,9 % (рисунок 2).

Уровни смертности от БСК населения трудоспособного возраста в отдельных возрастных группах значительно различаются. В 2008 г. у лиц в возрасте 50–59 лет он был выше, чем в возрастной группе 40–49 лет в 3 раза, в возрастной группе 30–39 лет — в 13 раз (рисунок 3).

Анализ возрастной структуры лиц, умерших в трудоспособном возрасте, показал, что наибольший удельный вес смертей регистрируется в возрастной группе 50–59 лет, составивший в 2008 г. 62,2 % (2004 г. — 56,8 %), на втором месте возрастная группа 40–49 лет — в 2008 г. 29,9 % (2004 г. — 33,8%), на третьем — 30–39 лет — в 2008 г. 6,3 % (2004 г. — 7,6 %). Доля умерших в возрастной группе до 29 лет в 2008 г. составила 1,6 % (2004 г. — 1,8 %) (рисунок 4).

При анализе смертности лиц, умерших от БСК в трудоспособном возрасте, в зависимости от места проживания установлено, что смертность сельского населения за весь изучаемый период превышает смертность городского.

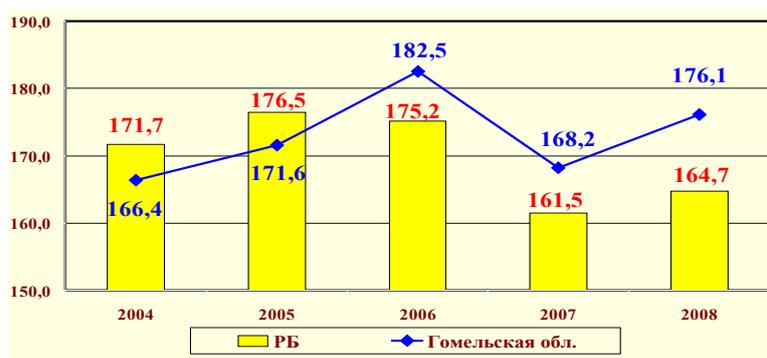


Рисунок 2 — Показатели смертности от БСК населения трудоспособного возраста Гомельской области и Республики Беларусь в 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)



Рисунок 3 — Показатели смертности населения трудоспособного возраста Гомельской области от БСК в различных возрастных группах за период 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)



Рисунок 4 — Показатели смертности от БСК сельского и городского населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)

В 2007 г. показатель смертности сельского населения на 45,9 % превышал показатель смертности городского населения, наиболее значительная разница отмечена в 2004 и 2008 гг., составившая 75,4 и 74,3 % соответственно.

Высокий уровень смертности сельского населения трудоспособного возраста в 2004 г. обусловлен увеличением числа умерших обоих полов в возрастных группах 45–59, 50–54, 55–59 лет, в 2008 г. — произошел за счет увеличения числа умерших лиц мужского пола тех же возрастных групп.

В структуре умерших от БСК в трудоспособном возрасте в 2008 г. 64,2 % составили городские жители (2004 г. — 68,1 %), 35,8 % — сельские жители (2004 г. — 31,9 %).

При анализе смертности в зависимости от пола установлено увеличение случаев смерти от БСК среди мужчин трудоспособного возраста и уменьшение — среди женщин трудоспособного возраста. Так, доля лиц мужского пола среди всех умерших в трудоспособном возрасте от БСК увеличилась с 82,9 % в 2004 г. до 85,8 % в 2008 г., а доля лиц женского пола уменьшилась с 17,1 % в 2004 г. до 14,2 % в 2008 г. Наибольшее различие наблюдалось в 2008 г., когда показатель смертности от БСК мужчин трудоспособного возраста в 6 раз превышал аналогичный показатель у женщин. В 2004 и 2005 гг. эта разница менее выражена, смертность мужчин в 4,7 и 4,8 раз соответственно превышала смертность женщин (рисунок 5).



Рисунок 5 — Показатели смертности от БСК трудоспособного мужского и женского населения за период 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатели смертности мужчин трудоспособного возраста, проживающих на селе, выше смертности мужчин, проживающих в городе. Эта разница была наибольшей в 2008 г., когда уровень смертности мужчин, проживающих на селе, на 60,6 % превышал таковой среди городских мужчин. Наименьшая разница между этими показателями за исследуемый период отмечена в 2007 г., когда смертность мужчин, проживающих на селе, превысила смертность городских на 23,7 %.

Смертность женщин трудоспособного возраста, проживающих на селе, за весь изучаемый период значительно превышает смертность городских женщин. Наибольшей эта разница была в 2007 и 2004 гг., когда смертность сельских женщин превышала смертность городских в 2,3 и 2,1 раза соответственно. Наименьшее различие показателей смертности сельских и городских жительниц наблюдалось в 2005 г., когда смертность сельских женщин в 1,7 раза превышала смертность городских (рисунок 6).

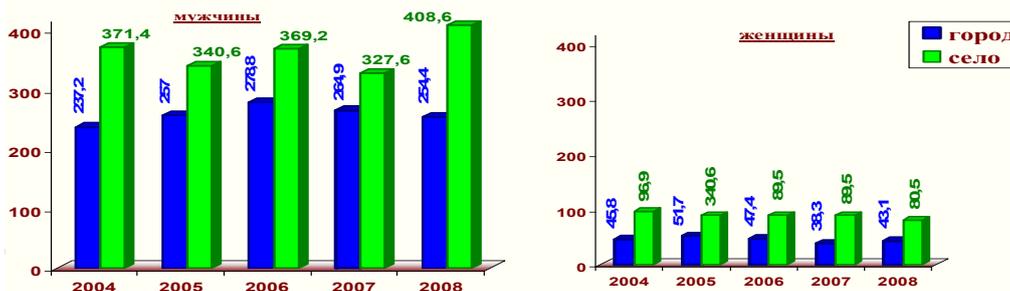


Рисунок 6 — Показатели смертности от БСК населения Гомельской области трудоспособного возраста в зависимости от места проживания и пола за 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)

В структуре причин смертности населения трудоспособного возраста за исследуемый период на 1 месте находятся внешние причины (2008 г. — 31,0 %, 2004 г. — 35,1 %), на 2 — болезни системы кровообращения (2008 г. — 30,5 %, 2004 г. — 29,2 %), на 3 — новообразо-

вания (2008 г. — 16,3 %, 2004 г. — 14,5 %), на 4 — болезни органов пищеварения (2008 г. — 5,8 %, 2004 г. — 4,9 %), далее следуют неточно обозначенные и неуточненные причины смерти, инфекционные болезни и болезни органов дыхания (рисунок 7).

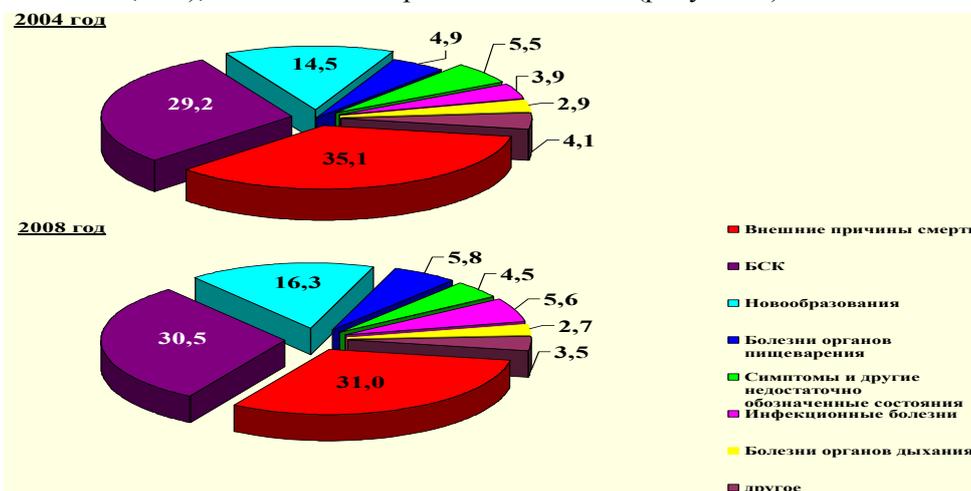


Рисунок 7 — Структуры причин смерти населения трудоспособного возраста Гомельской области в 2004 и 2008 гг. (%)

Анализ структуры смертности от БСК лиц трудоспособного возраста по отдельным нозологическим формам показал, что основной причиной смерти является хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), составившая в 2008 г. 53,8 % (2004 г. — 41,9 %), инфаркт миокарда — 2008 г. 2,4 % (2004 г. — 4,2 %), другие формы острой ишемической болезни сердца — 2008 г. 10,4 % (2004 г. — 12,3 %), артериальная гипертензия (АГ) — 2008 г. 1,9 % (2004 г. — 3,1 %), хро-

ническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) — 2008 г. 1,5 % (2004 — 1,2 %). Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) составили в структуре смертности трудоспособного населения в 2008 г. 21,2 % (2004 г. — 23,2 %). В структуре смертей от ЦВБ преобладают внутримозговое кровоизлияние (2008 г. — 11,9 %; 2004 — 12,9 %), инфаркт мозга (2008 г. — 5,7 %; 2004 г. — 4,7 %), субарахноидальное кровоизлияние (2008 г. — 1,6 %; 2004 г. — 1,8 %) (рисунк 8).

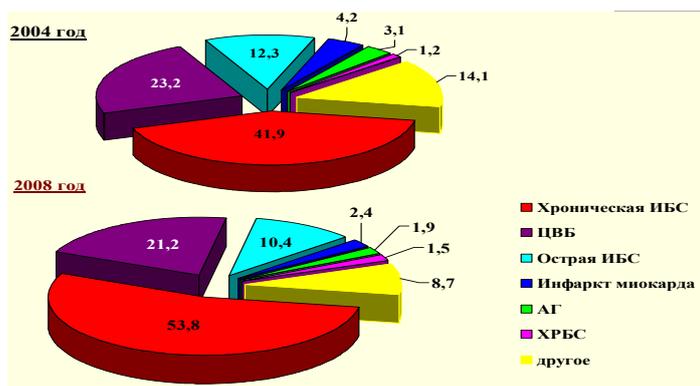


Рисунок 8 — Структура смертности от БСК населения трудоспособного возраста Гомельской области в 2004 и 2008 гг. (%)

Структура смертности населения трудоспособного возраста от ИБС по основным нозологическим формам отличается от таковой всего населения. Так, в структуре смертности всего населения Гомельской области от БСК хроническая ИБС в 2008 г. составила 66,9 %, что на 13,1 % больше, чем среди лиц трудоспособного возраста, инфаркт миокарда — 1,9 % (на 0,5 % меньше, чем в трудоспособном возрасте), другие острые формы ИБС — 2,5 % (на 7,9 % меньше, чем в трудоспособном возрасте).

В структуре смертности от ЦВБ в трудоспособном возрасте за 2008 г. 11,9 % составили внутримозговые кровоизлияния, инфаркт мозга —

5,7 %. В структуре смертности всего населения от ЦВБ за 2008 г. инфаркт мозга составил 10,3 %, внутримозговое кровоизлияние — 5,1 %.

Анализ показателей смертности по отдельным нозологическим формам БСК с учетом половой принадлежности показал, что смертность среди мужчин по всем нозологиям выше, чем среди женщин. Так, например, в 2008 г. смертность мужчин превышала смертность женщин от хронической ИБС в 9 раз, от инфаркта миокарда — в 40 раз, от других форм острой ИБС — в 3,7 раза, от внутримозгового кровоизлияния — в 2,9 раза, от инфаркта мозга — в 3,8 раз (рисунки 9 и 9.1).



Рисунок 9 — Показатели смертности от хронической ИБС трудоспособного населения Гомельской области в зависимости от пола в 2004–2008 гг. (на 100 тыс населения)



Рисунок 9.1. — Показатели смертности от острых форм ИБС трудоспособного населения Гомельской области в зависимости от пола в 2004–2008 гг. (на 100 тыс. населения)

При анализе смертности сельского и городского населения трудоспособного возраста по отдельным нозологическим формам БСК установлено, что в 2008 г. смертность сельско-

го населения была выше, чем городского: от хронической ИБС — в 1,7 раза, от других форм острой ИБС — в 2,1 раза, от внутримозгового кровоизлияния — в 1,3 раза, но в то же

время ниже, чем городского: от инфаркта миокарда — в 1,4 раза, от АГ — в 1,3 раза.

С целью детального изучения смертности трудоспособного населения нами предложена и внедрена в 2007 г. «Карта учета смерти от БСК в трудоспособном возрасте», на основании которой разработано и внедрено программное обеспечение «Учет случаев смерти от БСК», предназначенное для сбора, анализа и изучения информации о смертности от БСК населения трудоспособного возраста. Это позволило проанализировать семейное положение, профессиональную принадлежность лиц, умерших в трудоспособном возрасте, распространенность среди них факторов риска по различным поло-возрастным, социальным группам, приверженность к лечению (регулярность наблюдения в медицинских учреждениях, выполнение рекомендаций врачей).

Установлено, что среди лиц, умерших в трудоспособном возрасте от БСК, в браке не состояли: в 2007 г. — 36,2 %, в 2008 г. — 37,6 %. При этом среди умерших мужчин трудоспособного возраста не состояли в браке в 2007 г. 35,2 %, в 2008 г. — 38,2 %, среди женщин трудоспособного возраста — 34,8 и 34,4 % соответственно (рисунок 10).

Анализ структуры смертности населения трудоспособного возраста по профессиональному признаку показал, что наибольший удельный вес умерших приходился на рабочих промышленных предприятий, безработных и сельскохозяйственных рабочих. Так, в 2007 г. среди умерших доля рабочих промышленных предприятий составила — 34,7 %, в 2008 г. — 39,7 %, доля безработных — 34,7 и 33,4 %, а сельскохозяйственных рабочих — 14,3 и 12,4 % соответственно (рисунок 11).



Рисунок 10 — Доля лиц, не состоящих в браке, среди умерших в трудоспособном возрасте от БСК по Гомельской области в зависимости от пола за 2007–2008 гг. (%)

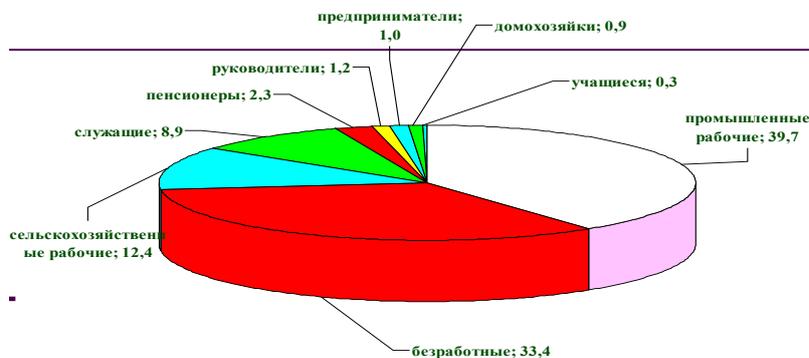


Рисунок 11 — Структура умерших от БСК лиц трудоспособного возраста Гомельской области по профессиональному признаку в 2008 г. (%)

Анализ смертности населения трудоспособного возраста по месту наступления смерти за 2007–2008 гг. показал высокий удельный вес смертей, наступивших на дому: 58,8 % — в 2007 г., 54,3 % — в 2008 г., среди городского населения — 56,1 и 52,8 %, среди сельского — 63,7 и 57,9 % соответственно.

Доля лиц, умерших в стационаре составила 25,8 % в 2007 г. и 27,4 % в 2008 г. (рисунки 12, 13).

В стационаре смерть наступает чаще среди женщин (2007 г. — 30,4 %, 2008 г. — 35,4 %), чем среди мужчин (2007 г. — 25,1 %, 2008 г. — 26,0 %).

В транспорте, на работе, на улице и в других местах чаще умирают мужчины (2007 г. — 13 %, 2008 г. — 16,3 %), чем женщины (2007 г. — 4,9 %, 2008 г. — 8,4 %).

Патологоанатомическое вскрытие и судебно-медицинская экспертиза умерших от БСК в трудоспособном возрасте в 2008 г. проведены в 84,7 % случаев (2007 г. — 80,2 %) (рисунок 14).

Анализ факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди лиц трудоспособного возраста, умерших от БСК, показал их высокую распространенность.

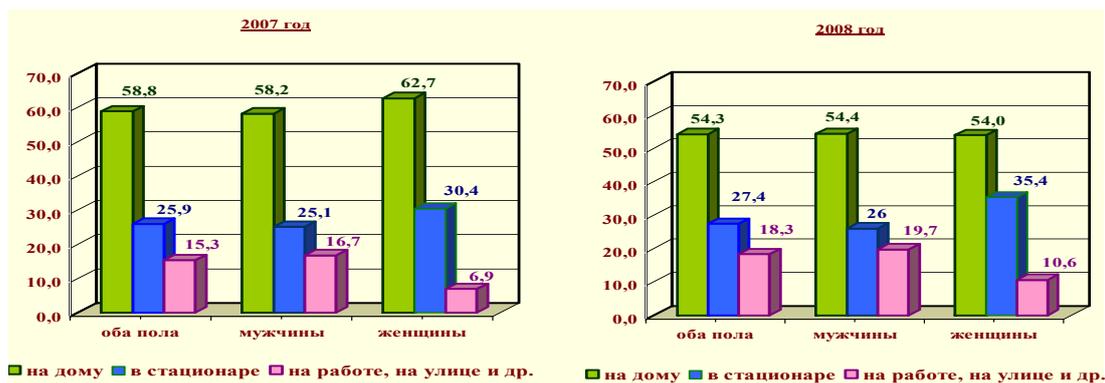


Рисунок 12 — Структура лиц трудоспособного возраста, умерших от БСК, по месту наступления смерти в зависимости от пола в 2007–2008 гг. (%)

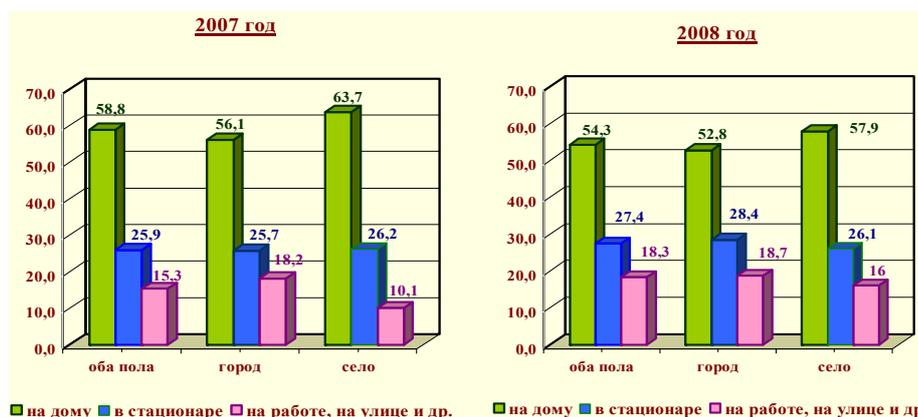


Рисунок 13 — Структура умерших в трудоспособном возрасте от БСК по месту наступления смерти в зависимости от места проживания за период 2007–2008 гг. (%)

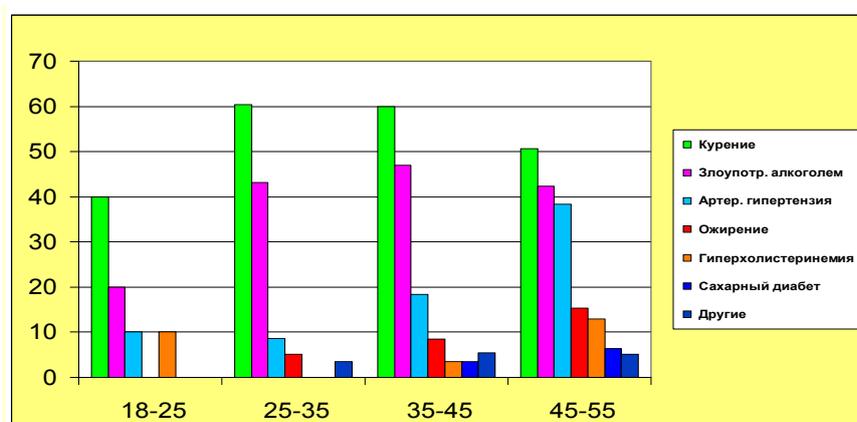


Рисунок 14 — Распространенность факторов риска среди умерших в трудоспособном возрасте от БСК в Гомельской области в 2008 г. (%)

Среди факторов риска, имевшихся при жизни у умерших от БСК в 2007–2008 гг., на первом месте стоит курение (2007 г. — 45,6 %, 2008 г. — 54,7 %), на втором — злоупотребление алкоголем (2007 г. — 33,9 %, 2008 г. — 44,0 %), на третьем — АГ (2007 г. — 24,5 %, 2008 г. — 36,0 %), далее следуют ожирение (2007 г. — 9,8 %, 2008 г. — 12,2 %), гиперхолестеринемия (2007 г. — 13,6 %, 2008 г. — 11,8 %), сахарный диабет (2007 г. — 4,3 %, 2008 г. — 5,6 %) и другие.

Анализ распространенности факторов риска в различных возрастных группах показал,

что курение присутствует уже в возрастной группе 18–25 лет (2007 г. — 37,5 %, 2008 г. — 40,0 %) и достигает своего максимума в возрастной группе 35–45 лет (2007 г. — 47,7 %, 2008 г. — 59,3 %), затем несколько снижается в возрастной группе 45–59 лет (2007 г. — 46,2 %, 2008 г. — 53,7 %).

Аналогичная ситуация по распространенности злоупотребления алкоголем. Этот фактор риска присутствовал в возрастной группе 18–25 лет в 2007 г. — в 12,5 %, в 2008 г. — в 20 % случаев и достиг максимума в возрастной

группе 35–45 лет, где составил в 2007 г. — 40,7 %, в 2008 г. — 46,6 %. Отмечается некоторое снижение распространенности злоупотребления алкоголем в возрастной группе 45–59 лет: в 2007 г. — 33,0 %, в 2008 г. — 43,4 %.

Распространенность таких факторов риска, как АГ, ожирение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет незначительна в возрастной группе 18–25 лет и достигает наибольших показателей в возрастной группе 45–59 лет. Так, в 2008 г. распространенность АГ составила здесь 40,5 %, ожирение — 13,6 %, гиперхолестеринемия — 13,7 %, сахарный диабет — 6,4 %.

Распространенность курения среди мужчин в 2008 г. была в 3,4 выше, чем среди женщин, умерших в трудоспособном возрасте.

Распространенность злоупотребления алкоголем среди мужчин, умерших в трудоспособном возрасте в 2008 г., была в 2 раза выше, чем среди женщин: 47,6 и 24,0 % соответственно.

Распространенность АГ была несколько выше среди умерших женщин, чем среди мужчин и составила в 2008 г. 39,1 и 35,4 % соответственно.

Также выше была распространенность СД среди женщин, чем среди мужчин: в 2008 г. — 8,4 и 4,9 % соответственно.

Распространенность гиперхолестеринемии среди мужчин и женщин, умерших в трудоспособном возрасте от БСК, незначительна и составила в 2008 г. 11,9 % среди мужчин и 11,3 % — среди женщин.

Наиболее высокая распространенность злоупотребления алкоголем и курением в разрезе профессиональных групп отмечалась у сельскохозяйственных рабочих и безработных. Так, среди умерших в трудоспособном возрасте от БСК сельскохозяйственных рабочих в 2008 г. 66,7 % курили, 58,6 % — злоупотребляли алкоголем, среди умерших безработных — 62,6 и 55,5 % соответственно.

Проведен анализ приверженности к лечению, включая наблюдения у врача, регулярность посещений, выполнение рекомендаций.

Удельный вес регулярно посещавших врача среди умерших от БСК в трудоспособном возрасте составил в 2008 г. — 30,7 % (2007 г. — 33,2 %). Не регулярно посещали врача в 2008 г. — 41,8 % (2007 г. — 44,3 %), не посещали врача — 27,5 % (22,6 % — 2007 г.).

Лица, регулярно посещающие врача, по данным за 2007 г. в 80,6 % случаев выполняли рекомендации врача, а в 2008 г. их удельный вес вырос до 83,8 %. Среди лиц, нерегулярно посещавших врача, рекомендации выполняли 12,9 % в 2007 г. и 13,7 % — в 2008 г.

Доля мужчин, не посещавших врача, в 2008 г. составила 28,8 %, женщин — 19,6 %. Наиболее высок процент не посещавших врача среди

сельскохозяйственных рабочих (2008 г. — 46,2 %) и безработных (2008 г. — 35,8 %). Низка их приверженность к лечению.

Установлено, что посещаемость врача женщинами не улучшилась. Если в 2007 г. 18,1 % женщин не посещали врача, то в 2008 г. таких было уже 19,6 %. Среди женщин, регулярно посещавших врача, его рекомендации выполняли в 2008 г. 90,7 %, в 2007 г. их доля была меньше — 86,5 %. Среди женщин, нерегулярно посещавших врача, также увеличилась доля выполнявших рекомендации до 17,9 % в 2008 г., тогда как в 2007 г. — 7,5 %.

Из мужчин, умерших в 2007–2008 гг. от БСК, не посещали врача 22,8 и 28,8 % соответственно, т. е. доля мужчин, не посещавших врача, в 2008 г. выросла на 7 %.

Среди мужчин, регулярно посещавших врача, в 2008 г. увеличилась доля выполнявших его назначения, которая составила 81,9 % по сравнению с 74,7 % в 2007 г. Среди мужчин, не регулярно посещавших врача, доля выполняющих рекомендации незначительно уменьшилась и составила в 2008 г. 13,1 % (2007 г. — 13,9 %).

У лиц, страдавших артериальной гипертензией, целевые уровни АД достигались в 2008 г. в 44,5 % случаев (2007 г. — 33,7 %).

Исходя из проведенного анализа смертности населения трудоспособного возраста от БСК можно сделать следующие выводы:

В структуре смертности населения трудоспособного возраста в 2004–2008 гг. БСК находятся на 2 месте, незначительно уступая внешним причинам.

Уровни смертности от БСК лиц трудоспособного возраста, проживающих в сельской местности, выше, чем среди городских жителей.

Показатели смертности от БСК мужчин трудоспособного возраста значительно (в 4–6 раз) превышают таковые среди женщин трудоспособного возраста.

Наиболее высокий показатель смертности от БСК среди трудоспособного населения регистрируется в возрастной группе 50–59 лет (у женщин 50–54 года).

Среди лиц, умерших в трудоспособном возрасте, около 40 % не состояли в браке, имеется тенденция увеличения смертности мужчин, не состоящих в браке.

Основными причинами смерти от БСК лиц трудоспособного возраста являются хроническая ИБС, инфаркт миокарда и другие формы острой ИБС, внутримозговые кровоизлияния, инфаркт мозга.

Более 1/4 лиц трудоспособного возраста, умерших от БСК, не обращались за медицинской помощью и не наблюдались врачом.

В структуре умерших по профессиональному признаку преобладают промышленные рабочие, безработные, сельскохозяйственные рабочие.

Женщины более привержены к лечению, чаще обращаются за медицинской помощью и лучше, чем мужчины выполняют рекомендации врача. Наиболее низкая приверженность к лечению среди сельскохозяйственных рабочих и безработных.

Распространенность основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди умерших высока. Количество их увеличивается с возрастом, достигая максимального в возрастной группе 45–59.

Исходя из вышесказанного можно составить медико-социальный портрет пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных осложнений. Это чаще — мужчины, проживающие на селе, реже в городе, являющиеся по профессии сельскохозяйственными и промышленными рабочими, а также безработные, чаще не состоящие в браке, курящие,

злоупотребляющие алкоголем, страдающие АГ, имеющие низкую приверженность к лечению.

Указанные медико-социальные особенности необходимо учитывать при оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска и планировании диагностических и лечебных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вальчук, Э. А. Основы организационно-методической службы и статистического анализа в здравоохранении / Э. А. Вальчук, Н. И. Гулицкая, Ф. П. Царук. — Мн.: БелМАПО, 2007. — 480 с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: Ежегодные официальные статистические сборники. — Мн.: Минздрав РБ, 2004–2008 гг.
3. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2006–2010 гг.: Утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 22 сентября 2005 г. № 1049.
4. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 22 сентября 2005 г. № 1049 «Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2006–2010 гг.».
5. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 31.08.2006г. №1116 «Об утверждении Программы развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006–2010 гг.».
6. Вальчук, Э. А. Смертность населения: Основные методы изучения: Метод. рекомендации / БелГИУВ: Э. А. Вальчук, Н. И. Гулицкая, В. В. Антипов. — Мн., 2000. — 24 с.

Поступила 10.02.2010

УДК 616.36-022(476.2)

ГЕПАТИТ С-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В. М. Мицура¹, А. Н. Волченко¹, И. Ф. Салажкова², М. Н. Стародубцева¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

В статье анализируется заболеваемость различными формами HCV-инфекции среди населения Гомельской области, охарактеризованы основные факторы риска заражения и сроки выявления данной патологии, разработана математическая модель установления времени с момента инфицирования. С 1999 года эпидемическую ситуацию по HCV-инфекции в области можно рассматривать как стабильную, показатель заболеваемости составил 55,7 на 100 тыс. населения. Однако заболеваемость хроническим гепатитом С в Гомельской области и в целом по Республике Беларусь (19,2 и 19,3 на 100 тыс. населения соответственно) превышает аналогичный показатель в странах Европейского региона (6,9 на 100 тыс.) и имеет тенденцию к росту. В течение первого года после заражения выявляется только 18 % зараженных HCV, выявление 50 % инфицированных происходит в течение первых 5 лет после заражения.

Ключевые слова: гепатит С, эпидемиология, пути передачи, время инфицирования.

HCV-INFECTION IN GOMEL REGION: CURRENT EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC

V. M. Mitsura¹, A. N. Volchenko¹, I. F. Salazhkova², M. N. Starodubtseva¹

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health

Various forms of HCV-infection in population of the Gomel region has been analyzed, major risk factors of infection and terms of disease revealing are characterized, the mathematical model of determination of time since the moment of infection is developed in the article. Since 1999 the epidemic tendency of HCV-infection (all forms) revealing in the Gomel region has been considered to be stable with the incidence rate of 55,7 per 100 000 population. However, the incident rate of chronic hepatitis C in both the Gomel region and Republic of Belarus as a whole (19,2 and 19,3 per 100 000 population correspondently) exceeds the rate observed in the countries of the European region (6,9 per 100 000) and has tendency to increase. During the first year after infection 18 % infected HCV people are revealed and the detection of 50% infected people occurs during the first 5 years after infection.

Key words: hepatitis C, epidemiology, routes of transmission, time of infection.

Введение

Начиная с открытия вируса гепатита С (HCV) в 1989 и его идентификации как одной

из ведущих причин хронических болезней печени, стали активно изучаться распространенность гепатита С и его исходы. По данным

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 3 % населения нашей планеты инфицированы HCV (примерно 180 млн человек) и 250 тыс. человек ежегодно умирают в связи с заболеваниями, связанными с этой инфекцией (сумма смертельных случаев из-за гепатита С, HCV-ассоциированного цирроза и рака печени), из них в Европе 86 тыс. человек. Для сравнения: около 40 миллионов человек в мире живут с ВИЧ [1, 2]. Распространенность HCV-инфекции широко варьирует в разных странах: от менее 0,1 % в Скандинавских странах [3] до 20 % в Египте [4]. В странах Европы 23 % пересадок печени связаны с поражением печени вирусом гепатита С (не включая Россию) [1].

Проблема гепатит С-вирусной инфекции (HCV-инфекции) стала, особенно в последние годы, одной из самых актуальных в современной медицине. Основной процент всех хронических поражений печени приходится на HCV-инфекцию, т. к. более чем у 50–75 % инфицированных HCV людей в конечном итоге возникает хронический гепатит С (ХГС) [3]. Из-за медленного и малосимптомного течения болезни многие пациенты не знают о факте своего инфицирования. Даже во Франции, где налажен наиболее активный среди Европейских стран скрининг HCV-инфекции, по крайней мере 40 % инфицированных все еще не выявлены [1, 5]. Острый гепатит С в большинстве случаев протекает бессимптомно, но при наличии клинических проявлений частота хронизации снижается до 48 % [6]. В среднем, как считается, острый гепатит С переходит в хронический с частотой 70 %, частота развития цирроза печени зависит от пола и возраста (наивысшая — у мужчин старшего возраста). Среди больных с циррозом печени у 4 % за год диагностируется гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В среднем у мужчины, заразившегося в возрасте 30 лет, формируется цирроз печени через 32 года, ГЦК — через 39 лет, смерть — через 41 год. Как показано исследователями из Франции [5], из всех случаев ГЦК 36 % ассоциируется с HCV-инфекцией.

Согласно мета-анализу, проведенному Mühlberger и соавт. (2009) и включавшему 22 страны европейского региона, среднемноголетний уровень заболеваемости (впервые выявленные случаи) HCV-инфекцией в этих странах составил 6,2 (от 0,0 до 39,2 случаев) на 100 тыс. населения, а распространенность — от 0,003 до 4,5 %, в среднем — 1,1 % от населения страны [1].

Как показано в исследованиях А. Л. Калинина и соавт., распространенность маркеров HCV-инфекции среди доноров крови в Республике Беларусь (РБ) за 1995–1998 гг. составила 0,8 %, за тот же период в Гомельской области маркеры инфекции были выявлены у 3,1 % до-

норов. Среди медицинских работников, обследованных в 1995 г., положительными маркеры HCV-инфекции были у 1,1 % [7]. С 1993 по 2000 гг. антитела к HCV выявлялись у 1,6–3,7 % медицинских работников [8, 9].

До 1990-х гг. контакт с зараженной кровью и инъекционное потребление наркотиков были основными причинами передачи HCV-инфекции. С введением жесткого контроля препаратов донорской крови и их применения в странах Западной Европы почти исчезли случаи инфицирования через переливание крови и, таким образом, инъекционное потребление наркотиков осталось основной причиной передачи вируса. В Восточной Европе внутрибольничное инфицирование HCV-инфекцией все еще имеет место [1, 3]. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире проводится 8–12 миллиардов инъекций и больше половины из них в развивающихся странах не являются безопасными; 2–5 миллионов случаев HCV-инфекции ежегодно связываются с нестерильными медицинскими инъекциями [10]. Многие страны разработали национальные программы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа. Однако подобная практика в отношении HCV-инфекции отсутствует, и большинство государств не создали конкретных стратегий лечения и профилактики этой инфекции [1].

Профилактика и лечение HCV-инфекции являются важным приоритетом системы здравоохранения. Изучение эпидемического процесса, выявление территорий, групп повышенного риска заболеваемости вирусным гепатитом С позволит разрабатывать национальные, региональные программы профилактики с учетом социально-экономической и экологической специфики, культурных и религиозных особенностей [11].

Цель исследования: выявить тенденции развития эпидемического процесса HCV-инфекции в Гомельской области, охарактеризовать основные факторы риска заражения и сроки выявления заболевания.

Материал и метод

Материалом для анализа заболеваемости вирусным гепатитом С явились данные о случаях заболеваний, зарегистрированные в Гомельской области в 1997–2008 гг. Были проанализированы данные учетно-отчетной документации ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Распространенность вирусного гепатита С оценивали по показателям заболеваемости, рассчитанным на 100 тыс. населения.

Также проводился опрос и проанализированы истории болезни 180 пациентов отделения хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка сред-

него. Среди пациентов 59 (32,8 %) женщин и 121 (67,2 %) мужчина в возрасте от 14 до 78 лет (средний возраст $42,9 \pm 2,3$ года). У 122 (67,8 %) больных был диагностирован хронический гепатит С, у 47 (26,1 %) — цирроз печени, ассоциированный с HCV-инфекцией. У 11 (6,1 %) пациентов хронические формы HCV-инфекции сочетались с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Больные опрашивались о времени и возможных путях заражения HCV-инфекцией, результаты опроса заносились в специально разработанную форму.

Для исследования применены ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы, обработка полученных данных проводилась с помощью программ MS Excel 2003 и «OriginPro8 SRO».

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости острым и хроническим вирусным гепатитом С в Гомельской области за 1997–2008 гг.

Многолетняя динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОГС) характеризовалась выраженной тенденцией к снижению,

температура прироста составил $-26,1$ %, в то же время отмечается тенденция к росту числа случаев выявления и регистрации хронического вирусного гепатита С (ХГС), темп прироста составил $+8,3$ % за анализируемый промежуток времени. В РБ отмечается аналогичная тенденция, но менее интенсивная. Так, эпидемический процесс ОГС имеет выраженную тенденцию к снижению, темп прироста $-7,9$ %, а регистрация ХГС характеризуется выраженным ростом, темп прироста $+6,7$ % (таблица 1). Следует отметить, что приводимые данные официальной регистрации являются лишь «видимой частью айсберга», так как до 80 % случаев ОГС протекает без желтухи, с минимальной клинической симптоматикой и, как правило, не попадает в поле зрения врачей [12].

Среднемноголетний показатель заболеваемости ОГС населения Гомельской области за анализируемый период составил 2,4 на 100 тыс. населения (заболеваемость колебалась от 0,6 до 5,4). Суммарно за анализируемый период было зарегистрировано 449 случаев заболевания ОГС.

Таблица 1 — Заболеваемость вирусным гепатитом С населения Республики Беларусь и Гомельской области (показатель на 100 тыс. населения)

Год	ОВГС		ХГС		Носители HCV	
	РБ	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.	РБ	Гом. обл.
1997	2,4	5,4	—	—	57,2	65,9
1998	1,9	2,7	—	—	54,9	66,8
1999	1,9	2,9	—	—	40,0	47,5
2000	2,5	3,1	—	—	48,0	36,9
2001	2,7	4,3	—	—	62,5	45,9
2002	1,8	3,5	16,2	11,3	47,3	36,5
2003	1,2	1,4	15,6	17,4	46,0	34,0
2004	1,3	1,9	18,7	20,2	45,5	39,3
2005	1,1	1,61	18,5	22,0	41,0	34,0
2006	1,2	1,2	20,9	17,3	49,1	30,8
2007	0,8	0,6	21,9	21,9	45,7	29,5
2008	0,7	0,6	23,12	24,3	48,3	38,4
Среднее	1,6	2,4	19,3	19,2	48,8	42,1

Снижение заболеваемости острым гепатитом обусловлено как эффективностью противоэпидемических мероприятий, так и ужесточением клинических и, в большей степени, лабораторных критериев для выставления диагноза «острый вирусный гепатит С». В 1990-е гг. имелась определенная гипердиагностика этого заболевания вследствие применения недостаточно специфичных иммуноферментных тест-систем (ИФА) и недоступности полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3]. Это приводило в части случаев к ложно-положительным результатам ИФА у больных с гепатитами иной этиологии, а зачастую и больные с обострением ХГС диагностировались как ОГС. С 2003 г. в Гомельской области стала доступной ПЦР-

диагностика HCV-инфекции, и цифры статистической отчетности стали более адекватно отражать заболеваемость ОГС, с этого же времени отмечается более выраженное снижение заболеваемости ОГС, чем в предыдущий период.

Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (различной этиологии) колебалась от 11,9 случаев на 100 тыс. населения в 1997 г. до 30,3 — в 2005 г., среднемноголетний уровень составил 21,3 случаев на 100 тыс. населения. Разделение впервые выявленных хронических вирусных гепатитов по нозологическим формам в документах официальной статистической отчетности стало производиться с 2002 г., до этого времени регистрировались лишь впервые установленные хронические вирусные гепати-

ты (данные в настоящей работе не представлены). Так, среднееголетний показатель выявления и регистрации больных ХГС составил 19,2 случая на 100 тыс. населения, с колебаниями от 11,3 в 2002 г. до 24,3 — в 2008 г. Суммарно за анализируемый период было зарегистрировано 1999 случаев заболевания ХГС. Увеличение количества выявленных случаев ХГС также в некоторой мере связано с улучшением лабораторной диагностики, применением молекулярно-генетических методов исследования. С 2002 по 2008 гг. ХГС составляет от 72,8 (минимальное значение) до 85,7 % (максимальное значение) от впервые установленных хронических вирусных гепатитов, в среднем $77,4 \pm 1,6$ %.

В настоящее время трудно учесть количество впервые выявленных больных циррозами печени с маркерами HCV-инфекции. С 2002 г. диагнозы кодируются согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), в которой отсутствует код, соответствующий HCV-ассоциированному циррозу печени. В период с 2002 по 2005 гг. данные диагнозы кодировались как «хронический гепатит С (в стадии цирроза печени)» (B18). Однако в последние годы имеется тенденция кодировки этой патологии как «цирроз печени смешанной (вирусно-алкогольной или вирусно-метаболической) этиологии» (K78). Такой диагноз имеет достаточные патогенетические основания, но при этом часть больных с маркерами HCV-инфекции и циррозом печени не входит в эпидемиологическую статистическую отчетность.

Количество ежегодно выявляемых лиц, относящихся к категории «носители HCV», в Гомельской области в 1997–1999 гг. было выше среднереспубликанского, что связано со вспышкой ВИЧ-инфекции в 1996–1997 гг. в Светлогорске, которая повлекла за собой массовое обследо-

вание на гемоконтактные инфекции среди групп риска [8, 9]. После 1999 г. количество выявляемых носителей в Гомельской области снизилось и средний многолетний показатель в Гомельской области оказался ниже уровня РБ (таблица 1).

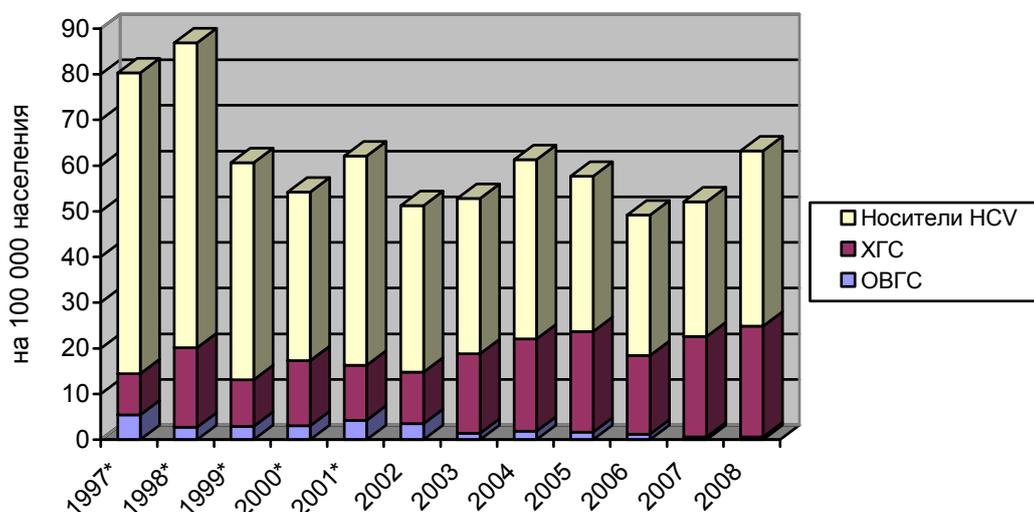
Носительство HCV по современным представлениям тоже считается вариантом течения хронической HCV-инфекции (латентная инфекция). У большинства таких носителей заболевание протекает без клинических проявлений. Однако и в этой группе лиц наблюдается прогрессирование заболевания впоследствии диагностируются хронический гепатит и даже цирроз печени [12]. В некоторых поликлиниках пациенты, не являющиеся годами на диспансерный осмотр, относятся к носителям HCV, хотя могут иметь признаки хронического гепатита или цирроза печени. До 2001 г. включительно не регистрировался ХГС, поэтому часть пациентов регистрировалась как носители, и их количество значительно превышало уровни 2002 и последующих годов.

Если суммировать все выявляемые формы HCV-инфекции (ОВГС, ХГС и носительство HCV), получим показатель ежегодного выявления HCV-инфекции (рисунок 1).

Анализируя полученные суммарные данные, эпидемическую ситуацию с 1999 г. можно рассматривать как стабильную, ежегодный темп прироста в этом периоде не превышает 0,6 %, показатель заболеваемости всеми формами HCV-инфекции в Гомельской области колеблется от 51,3 до 63,3 на 100 тыс. населения, в среднем $55,7 \pm 1,6$ на 100 тыс. населения.

Выявление маркеров HCV-инфекции среди доноров крови и медицинских работников

Данные представлены в таблице 2. Для сравнения приведены аналогичные показатели за 1995–1998 гг. [7].



* Данные по ХГС высчитаны как 77,4 % от впервые выявленных хронических вирусных гепатитов за соответствующий год.

Рисунок 1 — Суммарное количество ежегодно выявляемых различных форм HCV-инфекции

Таблица 2 — Выявление маркеров HCV-инфекции среди доноров крови и медицинских работников в Гомельской области

Годы	Доноры (Гомельская область)		Медицинские работники (г. Гомель, Гомельский район, Ветковский район)	
	обследовано	из них положительных	обследовано	из них положительных
1995–1998	25215	768 (3,1 %)	25282 (Гомельская область)	278 (1,1 %)
2004	88716	119 (0,13 %)	—	—
2005	95416	138 (0,14 %)	5348	248 (4,6 %)
2006	99460	126 (0,12 %)	7069	230 (3,3 %)
2007	110352	181 (0,18 %)	7095	245 (3,5 %)
2008	114440	277 (0,24 %)	7170	247 (3,4 %)
Среднее (2004–2008)		0,17 %	Среднее (2005–2008)	3,6 %

В Гомельской области в 2005–2008 гг. на порядок увеличилось количество обследованных доноров крови (в среднем 101676,8 в год) по сравнению с 1995–1998 гг., в то же время на порядок уменьшилось количество выявляемых носителей HCV-инфекции. Истинные причины подобного явления достоверно не установлены. Вероятно, среди общего количества доноров преобладают повторные (кадровые), отрицательные на маркеры парентеральных вирусных гепатитов. Не исключается и наличие ложноотрицательных результатов лабораторного обследования на маркеры HCV. Доноры крови составляют 36,5 % среди всех выявленных носителей HCV-инфекции. Не зная о факте своего инфицирования, они представляют собой потенциально опасную группу по распространению гепатита С как парентеральным, так и половым путем.

В отношении HCV-положительных медицинских работников ситуация обратная, количество обследованных в 3 раза снизилось, а количество HCV-положительных лиц в 3 раза увеличилось за последние годы. Это может объясняться сокращением объема исследований, при котором исследуется только обязательный контингент (процедурные, операционные медсестры, хирурги, акушеры-гинекологи и т. д.), согласно Постановлению Министерства здравоохранения № 33 от 08.08.2000 г. «О порядке проведения обязательных медицинских осмотров работников». Поэтому фактически медработники обязательного контингента, инфицированные HCV, ежегодно сдают анализы и получают положительные результаты, завышая тем самым статистические показатели.

Учитывая вышесказанное, ясной становится необходимость постоянного выполнения требований инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях, соблюдения техники безопасности при работе с любым биологическим материалом (должен рассматриваться как потенциально инфицированный), режимов дезинфекции и стерилизации.

Анализ путей и факторов инфицирования

Проанализированы данные эпидемиологического анамнеза у 180 больных ХГС. Уточнялся предположительный год заражения. У 22 (12,2 %) пациентов определить его оказалось невозможным. До 1986 г. заражение наступило у 14 (7,8 %) больных, в период с 1986 по 1995 гг. — у 76 (42,2 %) человек, с 1996 по 2005 гг. — у 52 (28,9 %) человек, в 2006 г. и позднее — у 16 (8,9 %) человек. Наличие признаков острого гепатита С (наличие гепатита или желтухи неясной этиологии после парентеральных вмешательств до 1994 г. либо диагностированный ОВГС позднее 1994 года) имелось у 18 из 180 человек (10 %). 18 больных (10 %) были выявлены впервые на стадии цирроза печени, следовательно, могли быть не учтены в эпидемиологических отчетах. При анализе возраста пациентов во время заражения выявлены различия этого параметра по полу. У мужчин ($n = 107$) возраст в момент заражения составил $27,6 \pm 1,0$ лет, а у женщин ($n = 51$) — $32,3 \pm 1,7$ года ($p = 0,009$, тест Манна-Уитни).

Предполагаемый путь заражения не смогли определить 9 (5 %) пациентов. Медицинские вмешательства (гемотрансфузии, оперативные и стоматологические вмешательства, донорство плазмы, инъекции) как причину заражения указали 115 (63,9 %) человек, профессиональное заражение медработников (операционные и процедурные медсестры, врачи хирургического профиля) отмечено у 10 (5,6 %) человек. Немедицинские парентеральные вмешательства (введение наркотиков, половой путь, татуировки, пирсинг, маникюр, частые драки) послужили причиной заражения 46 (25,6 %) больных. Подробнее предполагаемые пути заражения представлены в таблице 3.

Проанализированы пути заражения пациентов, инфицированных до 1994 г. включительно ($n = 77$), в 1995 г. и позднее ($n = 78$). Доля заразившихся HCV после гемотрансфузий до 1994 г. составила 42,9 %, после 1995 г. — 19,2 % ($\chi^2 = 10,5$; $p = 0,002$). Заразились после введе-

ния наркотиков 11 (14,3 %) человек до 1994 г., позднее 1995 г. — 14 (17,9 %) человек ($p = 0,54$). Можно считать, что гемотрансфузии не являются ведущим путем заражения в настоящее время, однако доля заразившихся после внутривенного применения наркотиков не снижается.

Сходные результаты получены и при проведении проспективного эпидемиологического исследования распространенности HCV-инфекции среди коренного городского населения США, выполненного А. S. Neumeister и соавт. (2007). До 1992 г. (когда была введена процедура скрининга донорской крови на HCV-инфекцию) в Америке 23,8 % HCV-позитивных лиц имели в анамнезе переливания крови. Наиболее частыми потенциальными факторами риска инфицирования были внутривенное употребление наркотиков или кокаина (66,7 %, $p < 0,0001$), татуировки пятilet-

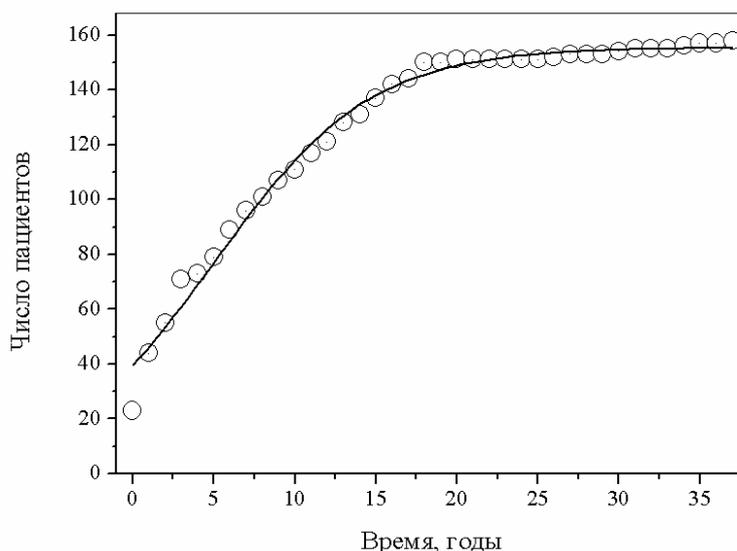
ней давности и старше (38,1 %, $p < 0,0001$), половой путь передачи (19,0 %, $p = 0,0063$) [13].

Модель установления времени с момента инфицирования

Представляет интерес установление времени от момента заражения до постановки диагноза HCV-инфекции. В анализ включены 158 пациентов, давность заболевания которых с момента заражения известна. Построена таблица кумулятивных частот и график, описывающий полученные данные с помощью логистической функции (рисунок 2). Полученное уравнение $y = a/(1+\exp(-k \times (x-x_c)))$ удовлетворительно описывает полученные данные, уточненный коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,988$. Параметры логистической модели: a — верхний уровень (весь объем выборки), X_c — время достижения 50 % насыщения ($5,1 \pm 0,2$ года), $k = 0,209 \pm 0,009$, (скорость роста, год⁻¹).

Таблица 3 — Предполагаемые пути заражения гепатитом С у 180 пациентов инфекционного гепатологического отделения

Путь заражения	При учете одного (наиболее вероятного) фактора передачи, количество (%)	При учете всех имевших место факторов передачи, количество (%)
Гемотрансфузии	48 (26,7 %)	48 (21,4 %)
Оперативные вмешательства	38 (21,1 %)	42 (18,8 %)
Внутривенное введение наркотиков	25 (13,9 %)	25 (11,1 %)
Стоматологические вмешательства	14 (7,8 %)	27 (12,1 %)
Донорство плазмы	14 (7,8 %)	15 (6,7 %)
Половой	11 (6,1 %)	18 (8,0 %)
Профессиональный (медработники)	10 (5,6 %)	11 (4,9 %)
Инъекции	1 (0,6 %)	1 (0,4 %)
Татуировки, пирсинг	8 (4,4 %)	19 (8,5 %)
Маникюр	1 (0,6 %)	3 (1,3 %)
Драки	1 (0,6 %)	6 (2,7 %)
Неизвестен	9 (5,0 %)	9 (4,0 %)
Итого	180 (100 %)	224 (100 %)



Примечание. Кружками обозначены экспериментальные данные, сплошная линия — после аппроксимации логистической функцией ($R^2 = 0,988$).
Рисунок 2 — Кумулятивное число выявления пациентов в различные сроки от момента инфицирования (логистическая функция)

Таким образом, выявление 50 % инфицированных происходит в течение первых 5 лет после заражения. Квартили выявления: 25 % больных выявляется в первые 1–2 года после заражения, 75 % — через 11–12 лет. Последние 5 больных были выявлены спустя 30, 31, 34, 35 и 37 лет после предполагаемого заражения. У 47 из 158 (29,7 %) больных заболевание выявлено в течение 1 года после заражения (29,8 % согласно логистической функции).

Заключение

С 1999 г. эпидемическую ситуацию по HCV-инфекции (все формы) в Гомельской области можно рассматривать как стабильную, показатель заболеваемости HCV-инфекции составляет в среднем 55,7 на 100 тыс. населения, а темп прироста — 0,6 %. Заболеваемость ОГС в Гомельской области имеет тенденцию к снижению, что мы связываем с появлением более качественной диагностики, изменением критериев выставления диагноза, выявление же случаев ХГС увеличивается.

По сравнению с республиканским уровнем, в регионе несколько чаще регистрируется ОГС, заболеваемость хроническим гепатитом С близка к среднереспубликанскому уровню, а «носителей HCV» выявлено даже несколько меньше. Заболеваемость ХГС в Гомельской области и в целом по Республике Беларусь (19,2 и 19,3 на 100 тыс. населения соответственно) превышает аналогичный показатель в странах Европейского региона (6,9 на 100 тыс.) и имеет тенденцию к росту. Однако в официальную эпидемиологическую статистическую отчетность зачастую не включается впервые выявленный HCV-ассоциированный цирроз печени, хотя по нашим данным, 10 % пациентов диагностируются впервые на стадии цирроза.

Отмечается снижение процента выявления маркеров HCV среди доноров крови и увеличение количества HCV-положительных медицинских работников по сравнению с данными за 1995–1998 гг. Это говорит о необходимости учета распространенности маркеров HCV-инфекции у первичных доноров и широкого круга медицинских работников для более точной оценки распространенности инфекции в этих группах.

Анализ заболеваемости 180 пациентов в инфекционном стационаре выявил, что преобладающими путями заражения HCV-инфекцией больные считают медицинские вмешательства: гемотрансфузии (особенно часто до 1994 г.), операции, стоматологические вмешательства. У остальных пациентов имелись немедицинские парентеральные вмешательства: внутривенное введение наркотиков, татуировки, пирсинг, драки, не исключался и половой путь заражения. У 5 %

пациентов предполагаемые факторы передачи HCV-инфекции не были выявлены. Мужчины заражаются HCV-инфекцией в более молодом возрасте (27,6 лет), чем женщины (32,3 года; $p = 0,009$). В течение первого года после заражения выявляется только 18,3 % зараженных HCV, выявление 50 % инфицированных происходит в течение первых 5 лет после заражения.

Необходима разработка национальной программы по профилактике HCV-инфекции, совершенствование эпиднадзора и противоэпидемических мероприятий при выявлении случаев инфекции, разработка нормативно-правовых документов, охватывающих все сферы, ведомства, участвующие в профилактике и лечении гепатита С, тесное взаимодействие науки и практики. Профилактика и лечение HCV-инфекции должны стать важным приоритетом в работе специалистов системы здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality / N. Mühlberger [et al.] // BMC Public Health [Electronic resource]. — 2009. — 9:34. Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/34>. — Date of access: 10.06.2009.
2. Гепатит С среди потребителей инъекционных наркотиков в новых странах-членах Европейского Союза и соседних государствах: ситуация, руководства и рекомендации / Ч. Гор [и др.] [Electronic resource]. — 2007. Mode of access http://www.harm-reduction.org/images/stories/library/hepc_report_08_ru.pdf. — Date of access: 08.12.2009
3. Шахильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2003. — 384 с.
4. HCV-related morbidity in a rural community of Egypt / M. Mohamed [et al.] // Medical Virology. — 2006. — Vol.78 (9). — P. 1185–1189.
5. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France / S. Deuffic [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1596–1601.
6. Acute Hepatitis C Virus Infection: A Chronic Problem / J. T. Blackard [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 47, № 1. — P. 321–331.
7. Распространение вирусного гепатита С среди различных групп населения в Республике Беларусь / А. Л. Калинин [и др.] // Здравоохранение. — 1998. — № 12. — С. 25–28.
8. Заболеваемость гепатитом С в Гомельской области / Е. Л. Красавцев [и др.] // Сб. науч. тр. «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя». — Мозырь, 2001. — С. 361–363.
9. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С в Гомельской области / Р. Н. Зинович [и др.] // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: матер. Респ. науч.-практ. конф. инфекционистов и эпидемиологов (г. Гомель, 13–14 дек. 2001 г.). — Мозырь: Белый Ветер, 2001. — С. 119–121.
10. Wong, T. Hepatitis C: a review for primary care physicians / T. Wong, S. Lee // Canadian Medical Association Journal. — 2006. — Vol. 174 (5). — P. 649–659.
11. Эпидемиология. Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней: учебное пособие / Г. Н. Чистенко [и др.]; под общ. ред. Г. Н. Чистенко. — Мн: Новое знание, 2007. — 365 с.
12. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — 2-е изд. — СПб., 1998. — 332 с.
13. Hepatitis-C Prevalence in an Urban Native-American Clinic: A Prospective Screening Study / Amy S. Neumeister [et al.] // Journal Of The National Medical Association. — 2007. — Vol. 99, № 4. — P. 389–392.

Поступила 12.01.2010

УДК 614.2:616 – 053.5(476.2)

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
ШКОЛЬНИКОВ НАЧАЛЬНЫХ КЛАССОВ Г. ГОМЕЛЯ**

Л. Г. Соболева

Гомельский государственный медицинский университет

Целью настоящего исследования явился анализ медико-социальных проблем здоровья школьников начальных классов г. Гомеля. Изучен их режим дня, особенности питания, отдых во время летних каникул и первое употребление спиртных напитков.

Ключевые слова: здоровье, школьники, режим дня, правила питания, факторы риска.

MEDICAL-SOCIAL PROBLEMS OF HEALTH OF JUNIOR PUPILS OF GOMEL CITY

L. G. Soboleva

Gomel State Medical University

The aim of this research is studying of medical — social problems of junior pupils of Gomel city. The day activity of pupils, as well, as the specialties of the nutrition, rest during the summer holidays and the first tasting of alcohol drinking's was studied.

Key words: health, schoolchildren, made of day, food rules. Risk factors.

Введение

Наличие причинно-следственной зависимости в системе «здоровье детей – среда образовательного учреждения» сегодня приобретает особую актуальность, во-первых, в связи со стойкой тенденцией ухудшения состояния здоровья детей и подростков в Беларуси за последние десятилетия, а во-вторых, с теми инновационными процессами, которые сегодня происходят в образовании. У современных детей и подростков диагностируется большее количество заболеваний, а также отмечаются более низкие функциональные возможности.

Большая учебная нагрузка создает серьезные препятствия для реализации возрастных биологических потребностей детского организма в сне, двигательной активности, пребывании на воздухе.

В развитии и формировании организма ребенка огромную роль играет организация режима дня и внешкольных занятий. Простая истина о том, что гигиенический рациональный режим сна, учебной и трудовой деятельности, спортивных и развивающих занятий является залогом здоровья и успехов в учебе, к сожалению, утрачивает свою актуальность в повседневной жизни. Родители современных школьников уделяют мало внимания этому аспекту жизнедеятельности ребенка.

У 90 % школьников наблюдается недостаточная длительность ночного сна. Выспавшимися и отдохнувшими чувствуют себя утром только 28 % детей, 5 % — чувствуют себя хронически усталыми [2, 7]. Причем 6 % детей хотят спать днем. Недосыпание оказывает неблагоприятное влияние на высшую нервную деятельность детей. При дефиците сна отмечаются резкие колебания вегетативной реактивно-

сти, значительно снижается работоспособность. Однако, как правило, эти нарушения вначале носят обратимый характер и исчезают при установлении правильного режима сна. Длительное недосыпание может привести к переутомлению и невротическим расстройствам [3].

Смотрят телепрограммы в учебные дни до 2 часов 39 % детей [7].

За домашним заданием проводят больше времени, чем положено 57 % учащихся [5, 7, 8, 11]. Причем на трудности при выполнении домашних заданий жалуются 34 % детей [7].

Обычно в школьный день 2–3 часа на воздухе бывают лишь 20 % детей, менее часа — 32 % детей. При этом необходимо подчеркнуть, что времяпровождение детей на улице крайне плохо организовано практически во всех семьях: дети не занимаются играми, а просто гуляют, при этом, как правило, без какого-либо контроля со стороны взрослых, зачастую проводят время в подъезде. Только 11 % родителей информированы о том, с кем и как проводит время их ребенок, находясь на улице. Все это представляет собой одно из проявлений детской безнадзорности и может являться причиной детского травматизма, способствовать вовлечению детей в противоправную деятельность, потреблению ими табака, алкоголя, наркотиков [1, 5, 7, 8, 10, 11].

К концу учебного года резко снижается работоспособность на уроках, понижается сопротивляемость организма «учебному» утомлению. Выраженное утомление к концу дня отмечается у 40–55 % учащихся [3, 6].

Таким образом, режимные моменты в жизни детей в большинстве случаев не выполняются. Более того, родители недопустимо ма-

ло уделяют внимания данной проблеме. Это обусловлено тем, что значительная часть родителей не имеют должных гигиенических знаний, необходимых для организации режима дня ребенка, способствующего сохранению и укреплению его здоровья. Гигиенические же нарушения в условиях жизнедеятельности детей школьного возраста в семье могут способствовать формированию неблагоприятных изменений в состоянии их здоровья [1, 4, 7].

Материал и метод

Исследование проводилось в 1–4 классах школ г. Гомеля. Всего в исследовании участвовало 852 учащихся (395 девочек и 457 мальчиков) в возрасте от 6 до 10 лет. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-16

с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

Результаты и обсуждение

На основании санитарных правил и норм 2.4.2.16-33-2006 домашнее задание в первом классе не задается. Однако это требование нарушается: в ходе исследования выяснилось, что 46,3 % первоклассников тратят на выполнение домашнего задания до 2 часов, 14,8 % — более 2 часов.

Продолжительность сна у детей 7–10 лет должна составлять 10–11 часов. Однако фактически 29,6 % первоклассников спят меньше 10 часов, во втором классе таких уже 49,7 %. В третьем классе спят меньше 10 часов в сутки 32,3 %, в четвертом классе — 48,6 % учеников (рисунок 1).

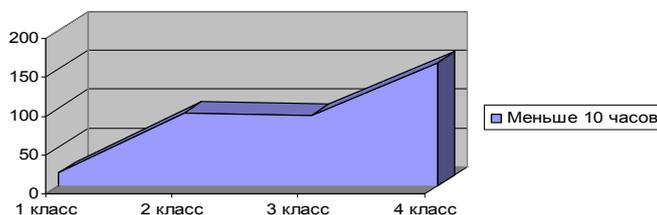


Рисунок 1 — Продолжительность ночного сна учащихся начальных классов

Ложатся спать в одно и то же время 57,4 % первоклассников. Во втором классе — 64 %, в третьем — 51,1 %, в четвертом — 53,5 % школьников.

Наиболее благоприятное влияние на сон оказывает свежий воздух. Общая продолжительность пребывания на свежем воздухе должна составлять не менее 3,5 часа. Однако 63 % учащихся первых, 68,3 % вторых, 56,4 % третьих

и 48,6 % четвертых классов проводят на свежем воздухе меньше 3 часов (таблица 1).

Из таблицы 1 видно, что свободное время учащиеся начальных классов уделяют просмотру телевизионных передач (более 2 часов в день) и компьютерным играм. Уменьшается процент школьников, которые отдыхают после занятий.

Таблица 1 — Проведение свободного времени учащимися начальных классов г. Гомеля

Свободное время	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Просмотр телевизионных передач более 2 часов в день	28	90	130	180
	51,9 %	47,6 %	46,1 %	53,5 %
Проводят время за компьютером не более одного часа в день	16	78	126	125
	29,6 %	41,3 %	44,7 %	38,2 %
После занятий отдыхают	34	119	189	175
	63,0 %	63,0 %	67,0 %	53,5 %
Всего:	54	189	282	327
	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Наблюдаются нарушения в питании. Из таблицы 2 видно, что завтракает только 55,6 % первоклассников. Уменьшается процент школьников, которые принимают пищу в одно и то же время. За период обучения в начальном звене уменьшается количество детей, которые употребляют пищу более 3 раз в день. Растет число детей, которые питаются по принципу «как придется».

В настоящее время возросло число учащихся с асоциальными формами поведения. Распро-

страненность таких факторов, как курение и употребление алкоголя влияет не только на состояние здоровья школьника, но и на характер и стереотипы поведения. Впервые употребили спиртные напитки в первом классе 29,6 % школьников, во втором — 18 %, в третьем — 18,8%, в четвертом — 30,9 % учеников (рисунок 2).

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что происходит значительное омоложение первого опыта приема спиртного детьми.

Таблица 2 — Особенности питания школьников начальных классов г. Гомеля

Особенности питания школьников	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Завтракают	30	152	223	226
	55,6 %	80,4 %	79,1 %	69,1 %
Принимают пищу в одно и то же время	26	80	14	64
	48,1 %	42,3 %	39,4 %	19,6 %
Едят не спеша, тщательно пережевывают пищу	18	137	190	220
	33,3 %	72,5 %	67,4 %	67,3 %
Едят не менее 3 раз в сутки	52	145	175	221
	96,3 %	76,7 %	62,1 %	67,6 %
Питаются, как придется	0	27	35	51
	—	14,3 %	12,4 %	15,6 %
Всего:	54	189	282	327
	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

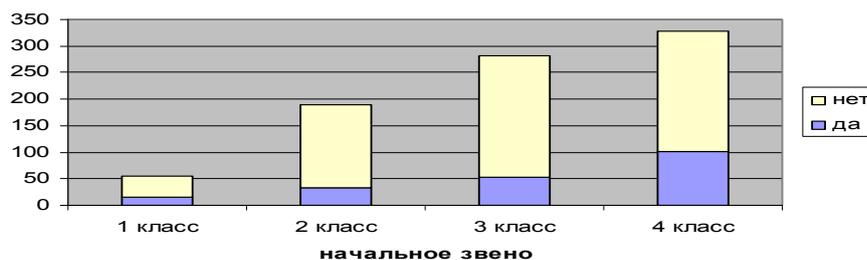


Рисунок 2 — Первая проба спиртных напитков учащимися начальных классов г. Гомеля

Таблица 3 — Возраст детей, впервые употребивших спиртных напитков

Возраст	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Не употребляли	39	155	229	227
	72,2 %	82,0 %	81,2 %	69,4 %
5 лет	4	3	4	14
	7,4 %	1,6 %	1,4 %	4,3 %
6 лет	8	11	15	14
	14,8 %	5,8 %	5,3 %	4,3 %
7 лет	3	10	14	21
	5,6 %	5,3 %	5,0 %	6,4 %
8 лет	0	10	15	24
	—	5,3 %	5,3 %	7,3 %
9 лет	0	0	5	19
	—	—	1,8 %	5,8 %
10 лет	0	0	0	8
	—	—	—	2,4 %
Всего	54	189	282	327
	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Летний отдых учащиеся начальных классов предпочитают проводить на даче, в деревне, в санаториях и лагерях, ездить с родителями в туристические поездки, навещать родственников. Однако растет число детей, которые проводят летние каникулы дома (таблица 4).

Во втором классе, согласно санитарным правилам и нормам 2.4.2.16-33-2006, на домашнее задание отводится до 1,2 часа, в третьем и четвертом классе — 1,5 часа.

Однако фактически на выполнение домашнего задания ученики затрачивают до 2 и более часов (рисунок 3).

Таблица 4 — Летний отдых учащихся начальных классов

Летний отдых	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Отдыхают на даче, в деревне	29	112	178	195
	53,7%	59,3%	63,1%	59,6%
Отдыхают в санаториях и лагерях	15	56	124	124
	27,8%	29,6%	44,0%	37,9%
Ездят с родителями в туристические поездки	8	53	92	119
	14,8%	28,0%	32,6%	36,4%
Навещают родственников	20	90	149	141
	37,0%	47,6%	52,8%	43,1%
Остаются дома	2	48	57	89
	3,7%	25,4%	20,2%	27,2%
Всего	54	189	282	327
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Рисунок 3 — Выполнение домашнего задания учащимися 2–4 классов

Заключение

В соответствии с нормативными требованиями, первоклассникам запрещается давать домашние задания. Однако 46,3 % первоклассников тратят на выполнение домашнего задания до 2 часов, 14,8 % — более 2 часов. Во 2–4 классах растет число детей, выполняющих домашнее задание более 2 часов.

За период обучения в начальных классах увеличивается процент детей, ночной сон которых составляет меньше 10 часов в сутки. Уменьшается процент детей, ложащихся спать в одно и то же время.

Уменьшается процент пребывания детей на свежем воздухе (более 3 часов).

Свободное время учащиеся начальных классов уделяют просмотру телевизионных передач, затрачивая на это более 2 часов в день, и компьютерным играм. Уменьшается процент детей, отдыхающих после занятий.

Наблюдаются нарушения в питании. Завтракают только 55,6 % первоклассников. Уменьшается процент детей, принимающих пищу в одно и то же время. За период обучения в начальном звене уменьшается число детей, которые употребляют пищу более 3 раз в день. Растет число детей, питающихся по принципу «как придется».

В начальных классах увеличивается число детей, которые уже попробовали спиртные напитки, причем молодеет возраст первой пробы.

Летний отдых учащиеся предпочитают проводить на даче, в деревне, в санаториях и лагерях, с родителями они бывают в туристических поездках, навещают родственников. Однако наблюдается увеличение числа детей, которые проводят летние каникулы дома.

В модели поведения школьников отсутствуют важнейшие элементы, обеспечивающие сохранение и укрепление здоровья: правильный режим дня, умение чередовать умственную и физическую нагрузки, регулярное и рациональное питание, соответствующая возрасту двигательная активность, достаточный сон, пребывание на свежем воздухе, навыки личной гигиены. В связи с этим системе образования следует пересмотреть не только методические подходы к

формированию целесообразного гигиенического поведения школьников, но и организацию всего процесса обучения и воспитания в школе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ахмерова, С. Г. Здоровый образ жизни и его формирование в процессе обучения / С. Г. Ахмерова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. мед. наук. — 2001. — № 2. — С. 37–40.
2. Кучма, В. Р. О проблемах сохранения здоровья школьников / В. Р. Кучма // НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа: http://www.school-city.by/index.php?option=com_content&task=view&id=11194&Itemid=3. — Дата доступа: 21.12.09.
3. Онищенко, Г. Г. Проблема улучшения здоровья учащихся и состояние общеобразовательных учреждений / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. Сер. Мед. наук. — 2005. — № 3. — С. 40–43.
4. Проблемы школьного здравоохранения: общеобразовательная школа как основное звено формирования здоровья подрастающего поколения / Е. Л. Вишневская [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. мед. наук. — 1999. — № 1. — С. 15–18.
5. Рубцов, В. Возрастной подход к обучению и воспитанию как условие создания и использования здоровьесберегающих технологий / В. Рубцов // Московский городской психолого-педагогический институт [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: http://www.school-city.by/index.php?option=com_content&task=view&id=9040&Itemid=3. — Дата доступа: 21.12.09.
6. Семенович, А. Г. Влияние учебного процесса на здоровье учащихся / А. Г. Семенович // Здоровы лад жыцця. Сер. У дапамогу педагогу. — 2005. — № 5. — С. 9–12.
7. Фарино, Н. В. Стратегия формирования здоровья школьников: комплексный подход / Н. В. Фарино // Здоровы лад жыцця. Сер. У дапамогу педагогу. — 2007. — № 1. — С. 3–6.
8. Филиппов, В. Здоровье школьников: актуальные проблемы и пути их решения / В. Филиппов // Центр развития русского языка, региональный общественный фонд [Электронный ресурс]. — 1998. — Режим доступа: <http://www.ruscenter.ru/236.html>. — Дата доступа: 21.12.09.
9. Халямина, И. И. Образ жизни подростков: медико-социальные аспекты / И. И. Халямина // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Сер. Мед. наук. — 2007. — № 1. — С. 53–56.
10. Цыбин, А. К. Проблемы и основные направления охраны здоровья детей и подростков / А. К. Цыбин // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — 1998. — Режим доступа: minzdrav.by/med/docs/journal/St1_1998_5.doc. — Дата доступа: 21.08.07.
11. Швецова, Л. Реальное состояние здоровья школьников / Л. Швецова // Библиотека статей о здоровом образе жизни [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://besthealth.spb.ru/?p=31#more-31>. — Дата доступа: 21.12.09.

Поступила 04.01.2010

УДК 614.78 (476.2)

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ШУМОВОЙ КАРТЫ Г. ГОМЕЛЯ

В. Н. Бортновский¹, В. Н. Зинович², С. Е. Дубинин², В. М. Грачёва³¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Гомель³Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии

В статье представлены материалы изучения акустической обстановки в г. Гомеле, на основании которых разработана карта шума, проведено зонирование территории города по степени акустической нагрузки.

Даны рекомендации по снижению жилищно-бытового шума архитектурно-планировочными и строительно-акустическими методами.

Ключевые слова: городской шум, источники, шумовая карта, акустическое зонирование территорий.

THE EXPERIMENT OF WORKING UP A NOISE MAP OF GOMEL

V. N. Bortnovsky¹, V. N. Zinovich², S. E. Dubinin², V. M. Grachiova³¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel³Gomel City Centre of Hygiene and Epidemiology

In the article are presented the materials of study of acoustic environment in Gomel, on the basis of which a noise map has been worked up, has been carried out dividing of the city territory in zones depending on the level of acoustic load.

The recommendations to decrease living noise by means of architectural-planning and building-acoustic methods have also been given.

Key words: city noise, sources, noise map, dividing territories in zones.

Введение

В условиях больших городов в результате деятельности человека население постоянно подвергается воздействию шума как в жилых помещениях, так и на территории улиц и кварталов. Основными источниками шума в крупных городах являются транспорт и промышленные предприятия. Причем создаваемые транспортными средствами акустические поля становятся причиной целого комплекса экологических и социально-экономических проблем [2, 5].

Звуковая волна от автотранспорта и иных источников распространяется по прилегающей селитебной территории, образуя зоны акустического дискомфорта. Люди, проживающие и работающие в таких зонах, испытывают хроническое воздействие интенсивного городского шума. Высокая шумовая нагрузка городов приводит к росту заболеваемости сердечно-сосудистыми, нервными и иными заболеваниями взрослого, а также детского населения [4].

Городской шум является одним из основных факторов неблагоприятного воздействия на здоровье населения. Основными источниками шума в городах являются автотранспортные потоки (70–80 %), а также железнодорожный транспорт, проходящий в пределах жилой застройки. Если транспортные потоки являются основным источником шума в дневное время, то железнодорожный транспорт создает наиболее неблагоприятную ситуацию в ночное время [3].

Город Гомель в исторически сложившемся центре имеет четко выраженную структуру сети магистральных улиц, значительно насыщенных транспортом, уровни шума на которых превышают допустимые гигиенические нормативы. Радиальная структура улично-дорожной сети города в целом обуславливает неизбежность значительного перемещения груза и пассажиропотоков через жилые густонаселенные районы [1].

Увеличение уровня автомобилизации на фоне незначительного изменения протяженности магистральной сети привело к существенному увеличению транспортной загрузки и интенсивности движения к повышению акустического дискомфорта и загазованности городских территорий. Уровни шума (звукового давления) на магистралях г. Гомеля с высокой интенсивностью движения транспорта превышают 70 дБА. Помимо этого промышленные предприятия являются источниками шума на прилегающей селитебной территории. Источниками шума являются, прежде всего, технологическое и вспомогательное оборудование (компрессорные, котельные), системы вентиляции.

Целью настоящей работы являлось изучение акустической обстановки г. Гомеля в 2005–2007 гг.

В рамках поставленной цели решались следующие задачи:

— анализ данных инструментальных исследований уровней шума на территории г. Гомеля от улично-дорожной сети (автотранспорт, трол-

лейбусы, железнодорожный транспорт) и промышленных предприятий;

— выбор базовых точек для измерения уровней звука по видам источников шума (улично-дорожная сеть, промышленные предприятия, железнодорожный транспорт);

— проведение инструментальных исследований уровней звука в базовых точках;

— расчет эквивалентных уровней звука на прилегающих к транспортным магистралям территориях;

— разработка карты шума г. Гомеля.

Материал и метод исследования

Разработка карты шума г. Гомеля проводилась в три этапа:

Первый этап (подготовительный) включал проведение инструментальных исследований уровней звука, анализ данных и построение карты шума.

На данном этапе проведен анализ данных инструментальных исследований уровней шума на территории г. Гомеля от улично-дорожной сети (автотранспорт, троллейбусы, железнодорожный транспорт) и промышленных предприятий за период 2002–2005 гг. При этом использовались данные:

— статистических отчетных форм (№ 18);

— натурных исследований в базовых точках;

— натурных исследований по заявлениям и обращениям граждан;

— расчетов в точках, расположенных внутри жилых кварталов.

Были определены магистрали, где будут расположены базовые точки измерения уровней шума.

Базовые точки измерений были определены во всех четырех административных районах города в соответствии с требованиями методических рекомендаций «Порядок внедрения мониторинга шума и вибрации в населенных местах республики» № 28-0101 МЗ РБ.

Далее была утверждена программа проведения лабораторных исследований. Проведено схематическое картографирование на карте-схеме г. Гомеля в масштабе 1:22000, после чего разработана схема основных автомагистралей городского и районного значения. Базовые точки были нанесены на карту-схему и схему улично-дорожной сети г. Гомеля.

На втором этапе были разработаны графики проведения лабораторных исследований, разработан бланк проведения измерений, перечень дислокации базовых точек. Исследования проводились в период с мая по октябрь 2006 года. Проведено 354 натурных исследования уровней шума.

Для построения карты шума города в зависимости от интенсивности движения транспортных средств по улицам города в базовых точках проведено от 4 до 16 измерений.

При проведении измерений шума соблюдались требования Методических указаний по мониторингу физических факторов окружающей среды на территории населенных мест республики № 11-7-4-97 и других нормативных документов.

Натурные измерения уровней шума на территории г. Гомеля проводились в базовых точках вдоль автомобильных дорог и внутриквартально.

Для исследования уровней звука, создаваемого железнодорожным транспортом и промышленными предприятиями, были определены базовые точки на улицах, расположенных вдоль данных объектов.

На третьем этапе проведено построение карты шума г. Гомеля по базовым точкам, прилегающим к автомобильным магистралям общегородского, районного и местного значения, железнодорожным веткам «Гомель-Добруш», «Гомель-Жлобин», «Гомель-Калинковичи», промышленным предприятиям, расположенным в жилой зоне.

Предельно допустимые уровни звука на территориях, непосредственно прилегающих к жилым домам, ДДУ, школам, учебным заведениям и иным общественным зданиям, установлены в соответствии с санитарными правилами и нормами «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки» 2.2.4/2.1.8.10-32-2002.

Норматив шума, создаваемого автомобильным и железнодорожным транспортом, на территориях города принят 60 дБА, промышленными предприятиями — 55 дБА, для внутриквартального шума — 60 дБА.

Одновременно с измерениями уровня шума улично-дорожной сети нами определялся состав и интенсивность транспортного потока, состояние дорожного покрытия и количество полос движения. Визуальным наблюдением и с применением арифметических подсчетов выявлены магистрали с наибольшим транспортным потоком.

Анализ шумового режима улиц и магистралей проводился на основании: общей характеристики шума, характеристики транспорта и магистралей, состояния дорожного покрытия.

Классификация транспортных магистралей г. Гомеля в зависимости от интенсивности движения транспортного потока и удельного веса грузового транспорта (в т. ч. общественного) проведена в соответствии с Методическими указаниями по мониторингу физических факторов окружающей среды на территории населенных мест Республики Беларусь от 16.05.1997 № 11-7-4-97.

В связи с изменением интенсивности транспортных потоков по отдельным улицам (Советская, Пролетарская, Б.Хмельницкого, Речицкое шоссе, Б. Царикова) во временном интервале (суточные, недельные колебания), а также вариативности нагрузок на различных участках

указанных магистралей принята за основу классификация дорог по наиболее жестким гигиеническим позициям.

Результаты измерений уровней шума от источников (улично-дорожный, железнодорожный транспорт и промышленные предприятия) нанесены на масштабный план г. Гомеля 1:22 000.

Одновременно проведены натурные измерения в точках второго эшелона застройки (10–100 метров).

В соответствии с разделом 8 «Определение уровней шума на селитебной территории» Методических указаний по мониторингу физических факторов окружающей среды на территории населенных мест Республики Беларусь от 16.05.1997 № 11-7-4-97 для установления зон акустического дискомфорта определены расчетные точки внутри кварталов селитебных зон, прилегающих к источникам шума на расстоянии 100, 200, 500 метров.

Расчетные точки и уровни звука в них также нанесены на масштабный план г. Гомеля.

Карта шума г. Гомеля выполнена на основе генплана по системе городских улиц и дорог, а также с учетом железных дорог. На карте указаны существующие источники шума.

По уровням звука в дБА, полученным натурными исследованиями и расчетным путем, вся территория г. Гомеля поделена на шесть групп с уровнем шума в интервалах: менее 55 дБА; 55–59 дБА; 60–64 дБА; 65–69 дБА; 70–74 дБА; 75 дБА и выше.

Зоны акустической нагрузки г. Гомеля нанесены на разработанную карту шума.

Заключение

Карта шума г. Гомеля является основой для оценки существующего и прогнозируемого шумового режима на территории города. Она позволила определить неблагоприятные в отношении шумового режима участки.

С помощью шумовой карты можно осуществить выбор наиболее целесообразных и эффективных средств снижения шума, установить рациональные с точки зрения защиты от

шума варианты размещения жилых и общественных зданий с повышенными требованиями к шумозащите.

Результаты проделанной работы необходимо использовать для:

— разработки комплекса архитектурно-планировочных, строительного-акустических и градостроительных мероприятий;

— регламентации (перераспределения) транспортных потоков на территории города;

— оценки риска влияния акустической эмиссии в городе на здоровье детей, подростков и взрослого населения;

— оценки экономического ущерба от влияния шума на состояние здоровья населения города;

— экономического обоснования приоритетов внедрения конкретных шумозащитных мероприятий;

— разработки комплексной программы по оптимизации условий проживания населения при воздействии шума;

— ведения социально-гигиенического мониторинга шума в городе с последующим переходом на комплексную оценку физических факторов (шум, электромагнитные поля, ультразвук).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здоровье населения и окружающая среда г. Гомеля в 2007 году: информационно-аналитический бюллетень. — Гомель, 2008. — 88 с.
2. Карагодина, И. Л. Городские и жилищно-коммунальные шумы и борьба с ними / И. Л. Карагодина, Г. Л. Осипов, И. А. Шишкина. — М.: Медицина, 1964. — 232 с.
3. Методические подходы к разработке карт шума и вибрации на территории Минской области / Л. С. Титовец [и др.] // Актуальные вопросы гигиены, эпидемиологии и профилактической медицины. — Гомель: Областной клинический центр гигиены и эпидемиологии, 2002. — С. 230–232.
4. Худницкий, С. С. Основные проблемы и перспективы научных исследований по гигиене физических факторов в республике / С. С. Худницкий // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. к 75-летию НИИ санитарии и гигиены. — Барановичи, 2002. — Т. 2. — С. 421–428.
5. Худницкий, С. С. Гигиеническая оценка ведущих физических факторов в условиях проживания населения / С. С. Худницкий // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / под ред. С. М. Соколова. — Мн., 2001. — С. 377–381.

Поступила 23.10.2009

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 615.32:616.36-002

ПРЕПАРАТЫ РАСТОРОПШИ: НОВЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время наблюдается рост числа экспериментальных и клинических исследований, связанных с открытием новых свойств препаратов расторопши, применяемых в медицине в качестве гепатопротекторов. Активно изучаются механизмы противовоспалительного действия основного действующего компонента данного лекарственного растения — силимарина. Предлагаемый обзор освещает возможности применения препаратов расторопши при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: расторопша пятнистая, силимарин, клиническое применение.

HERBAL PREPARATIONS FROM MILK THISTLE: NEW FIELDS OF APPLICATION

Y. I. Brel, A. N. Lyzikov, E. S. Pitkevich

Gomel State Medical University

Nowadays the increase of experimental and clinical investigations associated with the discovery of new properties of herbal preparations from Milk Thistle is observed. The anticancer activity of the main active component of this herbal drug — silymarin — is studied. This review demonstrates possibilities of Milk Thistle clinical use in different pathological states.

Key words: Milk Thistle, silymarin, clinical use.

Введение

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*-L) с давних времен применяется в медицине в качестве гепатопротектора. Основной действующий компонент расторопши — силимарин — представляет собой стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых наиболее активным является силибин (синоним — силибинин). В экстракте также присутствуют изосилибин, дегибросилибин, силидианин, силикристин [1].

Препараты расторопши оказывают терапевтический эффект при алкогольной болезни печени, циррозе, вирусном и токсическом гепатитах, отравлении бледной поганкой. Гепатопротекторное действие силимарина обеспечивается его антиоксидантным, антифибротическим, противовоспалительным и регенерирующим свойствами [1]. В настоящее время наблюдается рост числа экспериментальных и клинических исследований, связанных с открытием новых свойств и механизмов действия препаратов расторопши. Наиболее активно изучаются возможности применения силимарина в лечении злокачественных новообразований различной локализации. Актуализируется интерес к исследованию терапевтического воздействия препаратов расторопши при иной патологии, в частности, при сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях, патологии почек. Предлагаемый обзор освещает возможности применения препаратов расторопши при различных патологических состояниях.

Противоопухолевое действие препаратов расторопши

Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что препараты расторопши обладают выраженным противоопухолевым действием в отношении злокачественных новообразований различных локализаций (простата, толстый кишечник, легкие, мочевой пузырь, яичники и др.). В исследованиях *in vitro* обнаружено свойство силимарина/силибинина подавлять пролиферацию раковых клеток, а в экспериментах *in vivo* — ингибировать рост ксенотрансплантата опухоли и снижать частоту возникновения новообразований при химически индуцированном канцерогенезе.

Противоопухолевые свойства силимарина обусловлены сочетанием его антиоксидантного и противовоспалительного действия с такими механизмами, как регуляция клеточного цикла, индукция апоптоза, ингибирование ангиогенеза, инвазии и метастазирования [2].

Модуляция прогрессии клеточного цикла. Нарушение контроля прогрессии клеточного цикла играет важную роль в злокачественной трансформации. Регуляция клеточного цикла контролируется циклин-зависимыми киназами (CDKs), циклинами и ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDKIs). Вызываемое силимаринем подавление пролиферации опухолевых клеток, реализуемое посредством индукции CDKIs и ингибирования клеточного цикла на различных его стадиях, продемонстрировано в экспериментах *in vitro* с использованием клеточных линий рака простаты, мочевого пузыря, толстой кишки, молочной железы, печени [3–7]. Так, силимарин вызвал индукцию ингибиторов CDK Cip1/p21 и Kip1/p27 и снижение уровней циклина D1, CDK4 и CDK6 в клеточных линиях рака простаты и увеличение Cip1/p21 в клетках рака молочной железы, что привело к остановке клеточного цикла в G1 стадии [3, 6].

Индукция апоптоза. Определенную роль в онкогенезе играет нарушение путей передачи апоптотического сигнала и реализации апоптоза, ключевыми эффекторными молекулами которого являются специфические протеазы каспазы. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что силимарин проявляет противоопухолевую активность путем индукции апоптоза в опухолевых клетках (рак простаты, толстой кишки, мочевого пузыря, меланома, лейкомия), влияя на различные эффекторные звенья апоптоза [2, 4, 5, 8]. Так, вызванный силибинином апоптоз в клетках карциномы мочевого пузыря был ассоциирован с активацией каспазы 3, а ингибирование роста и апоптоз клеток ксенотрансплантата опухоли мочевого пузыря сопровождалось снижением экспрессии сурвивина (белка-ингибитора апоптоза) [4, 8].

Антиангиогенное действие. Одним из механизмов противоопухолевой эффективности препаратов расторопши является их антиангиогенный эффект, реализуемый посредством

снижения секреции проангиогенных факторов. Силимарин уменьшает количество сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в клетках рака простаты, молочной железы, толстого кишечника [2, 6, 9]. В экспериментах *in vivo* было показано, что силибинин уменьшает плотность микрососудистого русла и уровень секреции VEGF в опухолях простаты и легкого [2, 10]. Пероральное введение силибин-фосфатидилхолинового комплекса Силипида мышам с ксенотрансплантатом рака яичников человека приводит к снижению экспрессии рецептора VEGF (VEGFR-3), увеличению ангиопоэтина-2 и ингибированию роста опухоли [11].

Антиметастатическое действие. Особое место в метастазировании злокачественных клеток отводится матриксным металлопротеиназам (ММР), которые способны расщеплять компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей, обеспечивая тем самым инициацию и развитие инвазивных процессов. Применение препаратов расторопши приводит к снижению экспрессии ММР и, как следствие, уменьшению инвазивности клеток рака легкого, остеосаркомы, молочной железы [2, 12]. Так, Чу с соавт. показали, что в клетках рака легкого противоопухолевое действие силибинина было обусловлено подавлением экспрессии урокиназного активатора плазминогена (u-PA) и ММР-2 [12].

Иные механизмы противоопухолевого действия препаратов расторопши

Одним из возможных механизмов антиканцерогенного и противовоспалительного действия силимарина является ингибирование фактора транскрипции NF κ B, координирующего экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, рост и дифференцировку клеток [13]. Препараты расторопши также обладают антиандрогенной активностью, влияя таким образом на пролиферацию гормонозависимых злокачественных новообразований. Zhu с соавт. продемонстрировали, что силимарин ингибирует функцию рецептора андрогена посредством уменьшения ядерной локализации рецептора в клеточной линии рака простаты человека LNCaP [14].

Перспективным является применение препаратов расторопши в качестве дополнения к основной терапии злокачественных новообразований, поскольку, силимарин, с одной стороны, повышает чувствительность опухолей к химиопрепаратам, а с другой — действует как антиоксидант, защищая ткани от окислительного стресса, вызванного данными препаратами, и устраняя их токсичность.

Силибинин усиливает терапевтический эффект доксорубина и цисплатина на клетки рака молочной железы, яичника, простаты [13, 15]. В эксперименте на мышах с ксенотрансплантатом рака легкого применение силибинина увеличило эффективность доксорубина путем ингибирования доксорубин-индуцированной

химиорезистентности, а также снизило побочные эффекты данного препарата [16].

Серьезной проблемой в терапии онкологических заболеваний является множественная лекарственная устойчивость (MDR), одним из механизмов которой является увеличение экспрессии мембранных белков-транспортёров, в частности, Р-гликопротеина (Pgp) и белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), обладающими способностью уменьшать внутриклеточное накопление и терапевтическую эффективность различных цитостатиков. Обнаружено, что силимарин является ингибитором транспорта препаратов, опосредованного Р-гликопротеином и MRP1, приводя к аккумуляции в клетках противоопухолевых лекарственных средств [13].

Экспериментальные исследования, демонстрирующие противоопухолевую активность препаратов расторопши, приведены в таблице 1.

При оценке эффективности силимарина/силибинина при канцерогенезе молочной железы были получены неоднозначные результаты. Препараты расторопши оказывают противоопухолевое воздействие на клетки рака молочной железы *in vitro*, однако при индуцированном 1-метил-1-нитрозомочевинной канцерогенезе у крыс скормливание им силимарина с пищей привело к умеренному увеличению числа опухолей молочной железы [25]. Противоречивость полученных данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения механизма действия силимарина и его активных компонентов при канцерогенезе молочной железы.

В целом результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность применения препаратов расторопши в комбинированной терапии злокачественных новообразований. В настоящее время проводятся клинические исследования по определению эффективности силимарина у пациентов с различными видами онкологической патологии [2, 13].

Нейротропное и нейропротекторное действие препаратов расторопши

Благодаря наличию антиоксидантных и противовоспалительных свойств силимарин может быть эффективен при лечении и предотвращении некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессов.

Протекторное действие силимарина продемонстрировано при ацетаминофен-индуцированном повреждении мозга у крыс, что предположительно связано со способностью данного препарата ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и влиять на систему глутатиона [26]. Обнаружено, что силимарин усиливает дифференцировку и предотвращает апоптоз в клеточной линии феохромоцитомы, а также защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, вызванного окислительным стрессом [27].

Таблица 1 — Некоторые экспериментальные исследования противоопухолевой активности препаратов расторопши

Локализация рака	Автор, год, ссылка	Препарат	Экспериментальная модель
Простата	Zi, 1999 [3]	Силибинин	In vitro, клеточная линия LNCaP
	Zi, 2000 [17]	Силибинин	In vitro, клеточная линия PC-3
	Singh, 2002 [18]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат рака простаты человека у мышей
	Kohno, 2005 [19]	Силимарин	In vivo, 3,2'-диметил-4-аминобифенил-индуцированный канцерогенез у крыс
Молочная железа	Zi, 1998 [6]	Силимарин	In vitro, клеточная линия MDA-MB 468
Кожа	Katiyar, 1997 [20]	Силимарин	In vivo, UVB-индуцированный канцерогенез у мышей
	Gu, 2007 [21]	Силибинин	In vivo, UVB-индуцированный канцерогенез у мышей
Мочевой пузырь	Tyagi, 04 [4]	Силибинин	In vitro, клеточные линии TCC-SUP и T-24
	Vinh, 2002 [22]	Силимарин	In vivo, N-бутил-N(4-гидроксибутил)нитрозамин-индуцированный канцерогенез у мышей
	Singh, 2008 [8]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат опухоли мочевого пузыря человека у мышей
Толстая кишка	Yang, 2003 [9]	Силимарин	In vitro, клеточная линия LoVo
	Agarwal, 2003 [5]	Силибинин	In vitro, клеточная линия HT-29
	Kohno, 2002 [23]	Силимарин	In vivo, азоксиметан-индуцированный канцерогенез у крыс
Легкие	Chu, 2004 [12]	Силибинин	In vitro, клеточная линия A549
	Singh, 2004 [16]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат рака легкого человека у мышей.
	Singh, 2006 [10]	Силибинин	In vivo, уретан-индуцированный опухолегенез у мышей
Яичник	Gallo, 2003 [11]	Силипид	In vivo, ксенотрансплантат рака яичников человека у мышей
Печень	Varghese, 2005 [7]	Силибинин	In vitro, клеточные линии HepG2 и Hep3B
	Ramarishnan, 2006 [24]	Силимарин	In vivo, N-нитрозодиэтиламин-индуцированный канцерогенез у крыс

Wang с соавт. выявили, что силимарин эффективно защищает допаминэргические нейроны при липополисахарид-индуцированной нейротоксичности путем ингибирования активации микроглии. Предполагается, что механизм влияния силимарина на микроглию опосредован ингибированием активации NF κ B. Имеются данные о том, что активированная микроглия вносит вклад в нейropатологические изменения при некоторых заболеваниях ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). Кроме того, силимарин также подавляет продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и оксид азота (NO), тем самым снижая повреждение нейронов [28].

Min с соавт. изучали иммуносупрессивное действие силибинина при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (модель рассеянного склероза) и обнаружили, что применение данного препарата достоверно снизило гистологические признаки демиелинизации и воспаления. Силибинин также уменьшил секрецию провоспалительных цитокинов и повысил секрецию противовоспалительных цитокинов in vitro и ex vivo. Результаты исследова-

ния подтверждают, что силибинин обладает иммуносупрессивным и иммуномодулирующим действием, и демонстрируют возможность применения данного препарата при лечении рассеянного склероза [29].

Кардиопротекторное и антиатеросклеротическое действие препаратов расторопши

Использование силибина может быть эффективно при терапии рака кардиотоксическими препаратами, в частности, доксорубицином. Chlорcikova с соавт. показали, что благодаря мембраностабилизирующему и антирадикальному действию силимарин и его компоненты способны защищать кардиомиоциты крыс от доксорубицин-индуцированного окислительного стресса [30].

Результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность использования препаратов расторопши в качестве гиполипидемического средства. Krestman с соавт., изучая способность силимарина и силибина снижать вызванную диетой гиперлипидемию у крыс, установили, что влияние данных препаратов на концентрацию холестерина в сыворотке было сравнимо с таковым при использовании гиполипидемического препарата Пробукол [31].

Предполагается, что антиатеросклеротическое действие силимарина связано не только с его антиоксидантными свойствами, но и со способностью ингибировать экспрессию молекул адгезии. В эксперименте *in vitro* было выявлено, что силимарин ингибирует адгезию клеток ТНР-1 (клеточная линия моноцитов человека) к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека (HUVEC), а также подавляет в клетках HUVEC экспрессию молекул адгезии, индуцированную TNF- α [32].

Действие препаратов расторопши при нефропатии

Применение препаратов расторопши является перспективным в лечении и предотвращении нефропатии. Обнаружено, что силимарин оказывает стимулирующее влияние на клетки почек, сходное с его влиянием на гепатоциты. Sonnenbichler с соавт. продемонстрировали, что силибин и силикрестин повышают скорость пролиферации, биосинтез белка и ДНК в клетках почек, а также увеличивают активность лактатдегидрогеназы. Применение силибина способно уменьшить или предотвратить химически индуцированное повреждение клеток почек *in vitro* при воздействии парацетамола и цисплатина [33].

Vokemeuer с соавт. продемонстрировали защитное действие силибина при цисплатин-индуцированной нефротоксичности на крысах при отсутствии влияния на противоопухолевую активность цисплатина. Инфузия силибина перед цисплатином приводила к достоверному уменьшению гломерулярной (определявшейся по клиренсу креатинина и уровню мочевины сыворотки) и канальцевой (экскреция ферментов щеточной каемки) почечной токсичности. При этом в экспериментах *in vitro* с клеточными линиями рака яичек было подтверждено отсутствие ингибирования противоопухолевой активности цисплатина при совместном введении с силибином [34].

Применение препаратов расторопши при сахарном диабете

Недавние исследования позволяют предположить, что препараты расторопши могут применяться для лечения сахарного диабета благодаря их антигипергликемическим свойствам и протекторному действию на поджелудочную железу.

Влияние силимарина изучалось в экспериментальных моделях вызванного аллоксаном сахарного диабета у крыс. Было обнаружено, что силимарин способен предотвращать повышение концентрации глюкозы в плазме и увеличение ПОЛ в поджелудочной железе у крыс с гипергликемией. Протекторное действие силимарина предположительно связано с его антиоксидантными свойствами и увеличением концентрации глутатиона плазмы и поджелудочной железы [35]. Установлено, что применение силимарина не только оказывает защитное действие при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, но и приводит к восстановлению функции поджелудочной железы [36].

При изучении молекулярных механизмов антигипергликемического действия силибина в эксперименте на перфузируемых гепатоцитах крыс было обнаружено, что данный препарат ингибирует печеночную глюкозо-6-фосфатазу и подавляет глюконеогенез [37].

Положительный терапевтический эффект применения силимарина продемонстрирован и при проведении клинических испытаний. Velussi с соавт. приводит данные по исследованию применения силимарина у пациентов с сахарным диабетом и циррозом печени. После четырех месяцев лечения в группе пациентов, получавших силимарин в дополнение к стандартной терапии, наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови, суточной глюкозурии, гликозилированного гемоглобина по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение. Было сделано заключение, что применение силимарина приводит к снижению инсулиновой резистентности и уменьшению потребности в экзогенном введении инсулина [38].

Заключение

Активное изучение препаратов расторопши позволило открыть новые свойства данных лекарственных средств наряду с уже известным гепатопротекторным действием. Одним из наиболее перспективных направлений использования препаратов расторопши является применение их в качестве дополнения к основной терапии злокачественных новообразований, поскольку силимарин обладает противоопухолевым действием в отношении опухолей различных локализаций. Причем эффект силимарина/силибина реализуется посредством нескольких механизмов: модулирование регуляторов клеточного цикла и индукция апоптоза, снижение секреции проангиогенных факторов, ингибирование инвазии и метастазирования, противовоспалительное и антиоксидантное действие, способность потенцировать эффект химиотерапии, а также предотвращать или уменьшать ее токсическое воздействие.

Помимо противоопухолевого действия, препараты расторопши обладают гипохолестеринемическими, нейро- и кардиопротекторными свойствами, могут быть эффективны в терапии сахарного диабета, заболеваний поджелудочной железы и почек.

Недостаточный в настоящее время объем клинических исследований по определению эффективности применения препаратов расторопши у пациентов позволяет говорить только о предварительных результатах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacology of Silymarin / F. Fraschini [et al.] // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
2. Ramasamy, K. Multitargeted therapy of cancer by silymarin / K. Ramasamy K. R. Agarwal // Cancer Lett. — 2008. — Vol. 269, № 2. — P. 352–362.
3. Zi, X. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention / X. Zi, R. Agarwal // Proc Natl Acad Sci USA. — 1999. — Vol. 96, № 13. — P. 7490–7495.

4. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDKI-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages / A. Tyagi [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 1711–1720.
5. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells / Agarwal C [et al.] // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22, № 51. — P. 8271–8282.
6. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins / X. Zi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, № 4. — P. 1055–1064.
7. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma / L. Varghese [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 23. — P. 8441–8448.
8. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 300–308.
9. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line / S. H. Yang [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2003. — Vol. 113, № 1. — P. 133–138.
10. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice / R. P. Singh [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, № 12. — P. 846–855.
11. Antitumor activity of the silybinphosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer / D. Gallo [et al.] // *Eur J. Cancer.* — 2003. — Vol. 39, № 16. — P. 2403–2410.
12. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 / S. C. Chu [et al.] // *Mol. Carcinog.* — 2004. — Vol. 40, № 3. — P. 143–149.
13. Kren, V. Silybin And Silymarin — new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // *Biomed. Papers.* — 2005. — Vol. 149, № 1. — P. 29–41.
14. Silymarin inhibits function of the androgen receptor by reducing nuclear localization of the receptor in the human prostate cancer cell line LNCaP // W. Zhu [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2001. — Vol. 22, № 9. — P. 1399–1403.
15. Antiproliferative effect of silybin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin / G. Scambia [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32, № 5. — P. 877–882.
16. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, № 24. — P. 8641–8647.
17. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells / X. Zi [et al.] // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, № 20. — P. 5617–5620.
18. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels / R. P. Singh [et al.] // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, № 11. — P. 3063–3069.
19. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 13. — P. 4962–4967.
20. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model / S. K. Katiyar [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89, № 8. — P. 556–566.
21. Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice / M. Gu [et al.] // *Cancer Res* — 2007. — Vol. 67, № 7. — P. 3483–3491.
22. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice / P. Q. Vinh [et al.] // *Jpn J Cancer Res.* — 2002. — Vol. 93, № 1. — P. 42–49.
23. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 101, № 5. — P. 461–468.
24. Suppression of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis by silymarin in rats / G. Ramakrishnan [et al.] // *Chem Biol Interact.* — 2006. — Vol. 161, № 2. — P. 104–114.
25. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements / B. Malewicz [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1739–1747.
26. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain / C. Nencini [et al.] // *Phytomedicine.* — 2007. — Vol. 14, № 2–3. — P. 129–135.
27. Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (Silybum marianum) on neurons in culture // S. Kittur [et al.] // *J Mol Neurosci.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P. 265–269.
28. Silymarin protects dopaminergic neurons against lip polysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation / M. J. Wang [et al.] // *Eur J Neurosci.* — 2002. — Vol. 16, № 11. — P. 2103–2112.
29. Immunosuppressive effect of silibinin in experimental autoimmune encephalomyelitis / K. Min [et al.] // *Arch Pharm Res.* — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 1265–1272.
30. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part I Silymarin and its flavonolignans / S. Chlopickova [et al.] // *Phytother Res.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 107–110.
31. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats / V. Krecman [et al.] // *Planta Med.* — 1998. — Vol. 64, № 2. — P. 138–142.
32. Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells / J. S. Kang [et al.] // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 550, № 1–3. — P. 89–93.
33. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle Silybum marianum on kidney cells / J. Sonnenbichler [et al.] // *J Pharm Exp Ther.* — 1999. — Vol. 290, № 3. — P. 1375–1383.
34. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide antitumor activity / C. Bokemeyer [et al.] // *Br J Cancer.* — 1996. — Vol. 74, № 12. — P. 2036–2041.
35. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin/ C. Soto [et al.] // *Comp Biochem Physiol.* — 1998. — Vol. 119, № 2. — P. 125–129.
36. Silymarin induces recovery of pancreatic function after alloxan damage in rats / C. Soto [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 75, № 18. — P. 2167–2180.
37. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase / B. Guigas [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 925–934.
38. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients / M. Velussi [et al.] // *J Hepatol.* — 1997. — Vol. 26, № 4. — P. 871–879.

Посылана 18.02.2010

УДК 616.713:616.12-089

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С. В. Шилько¹, В. Ф. Хиженок¹, В. В. Аничкин²

¹Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАНБ, г. Гомель

²Гомельский государственный медицинский университет

В статье обсуждается биосовместимость кардиоимплантатов на основе природных и синтетических материалов. Изучены механические характеристики искусственного клапана сердца с эластичными замыкательными элементами из однородных изотропных и направленно-армированных анизотропных полимерных материалов. Показано, что важнейшим критерием работоспособности указанной конструкции является усталостная прочность замыкательных элементов при изгибе в диапазоне 108–109 циклов. Выполнен конечно-элементный расчет напряженно-деформированного состояния аортального протеза в систолической фазе сердечного цикла. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности позволяет рекомендовать для дальнейшего изучения конструкцию протеза с замыкательными элементами из направленно-армированного полимерного композита на основе полиуретановой матрицы.

Ключевые слова: кардиопротезы, искусственный клапан сердца, биосовместимость, эластичные запирающие элементы, полимерные композиты, математическое моделирование.

**BIOMECHANICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT
OF ADVANCED POLYMER PROSTHESIS OF HEART VALVE**S. V. Shilko¹, V. F. Khizhenok¹, V. V. Anichkin²¹V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, Gomel²Gomel State Medical University

The biocompatibility of cardioimplants based on the natural and synthetic materials has been discussed in the paper. The biomechanical characteristics of artificial heart valve with elastic leaflets made of homogeneous isotropic and directly reinforced anisotropic polymer materials have been studied. It was shown that bending fatigue strength of leaflets in a range of 108–109 cycles is most important criteria of this structure durability. The finite element calculations of stress-strained state of aortic prosthesis in systolic phase of heart cycle have been done. Modeling of deformational characteristics and analysis of fatigue strength allows proposing the prosthesis with leaflets made of directly reinforced anisotropic polymer composite based on polyurethane matrix.

Key words: cardioprostheses, artificial heart valve, biocompatibility, elastic locking elements, polymer composites, mathematical modeling.

Введение

Повышение качества жизни и улучшение демографической ситуации в значительной степени связано с лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы, как основной причины смертности и инвалидности населения. Хирургическое лечение указанных заболеваний невозможно без массового использования средств протезирования, в частности, искусственных клапанов сердца (ИКС). В настоящей статье рассматриваются полимерные клапаны сердца, которые авторы относят к новому, перспективному поколению ИКС. Действительно, полимерные ИКС принципиально отличаются как от дисковых протезов на основе углесталла (по эластичности), так и от протезов на основе биотканей (например, перикарда), поскольку изготавливаются из синтетических полимеров ([1, 2]). Представляет также интерес комбинация синтетических и природных полимеров.

Цель исследования — разработка конструкции и биомеханический анализ эластичных ИКС на основе синтетических полимерных материалов.

Полимерные материалы, используемые в медицине. Полимерные материалы могут быть разделены на природные (биополимеры) и синтетические.

Биополимеры естественного происхождения позволяют реализовать широкий диапазон механических свойств, обладают высокой степенью совместимости с организмом и являются эффективными биостимуляторами. К ним относится шелк тутового шелкопряда, который используется в качестве хирургического шовного материала в течение нескольких столетий. Однако существуют проблемы имплантации этого биополимера, например, загрязнение остаточным серицином. Применение для изготовления ИКС имплантатов из биотканей животных, в частности, перикарда, может вызвать иммунные реакции и аллергию у пациента. Серьезным недостатком биологических кардиопротезов является их кальцификация.

Уникальные поверхностные свойства (например, гидрофобность) позволяют успешно использовать в кардиохирургии, нейрохирургии, урологии и др. *синтетические полимерные материалы* [3]. Это обусловлено единой высокомолекулярной природой полимеров и биотканей, близостью их физико-механических свойств (эластичность, твердость, вязкость, теплопроводность и др.) и технологичностью переработки в изделия. Гемосовместимость синтетических полимеров, как важнейшее условие изготовления адекватных кардиопротезов, определяется химическим составом, адгезией, пористостью, способностью к прорастанию биотканями и формированию слоя эндотелия. В последнее время был доказан единый механизм гемосовместимости гидрофильных и гидрофобных полимерных материалов, что позволило сформулировать основные подходы к созданию «идеальной» гемосовместимой поверхности с мозаичной гидрофильно-гидрофобной структурой.

Известны гипотезы, связывающие гемосовместимость поверхности имплантата со свободной энергией этой поверхности, гидрофильно-гидрофобным балансом, зарядом поверхности, микрогетерофазностью, селективной адсорбцией белков. Однако эти гипотезы часто противоречивы и не подтверждаются однозначными экспериментальными результатами [1]. Остановимся на двух наиболее известных гемосовместимых полимерах.

Полиуретаны (ПУ) получают полимеризацией двухатомных спиртов (гликоли) и диизоцианатов (полиэферы) разного химического состава. Сегментированная структура полиуретана обеспечивает гибкость и необходимую жесткость изделиям. ПУ отличаются незначительной гигроскопичностью, которая объясняется присутствием в составе сложноэфирных групп. Важнейшим преимуществом полиуретанов перед другими медицинскими полимерами, включая полиэтилен, полиамид, ПВХ и т. д., является наличие резиноподобных свойств, что обеспечивает высокую эластичность медицинских изделий [2, 4]. Вместе

с тем относительно высокий модуль упругости полиуретанов по сравнению с другими эластомерами (например, силиконом) позволяет получать изделия малой толщины (пленки, оболочки).

Политетрафторэтилен (ПТФЭ) и материалы на его основе фторопласт-4 (Россия) и Тефлон (западные фирмы-производители) представляет собой волокнистый порошок белого цвета. Биологическая и химическая инертность определяют широкое и все возрастающее применение ПТФЭ в сердечно-сосудистой хирургии. Клиническая практика показала, что изделия из него характеризуются малой длительностью реактивных тканевых процессов и не вызывают отложения фибрина и тромбообразования. Для изготовления протезов и трансплантатов применяются ткань и войлок из волокна ПТФЭ. Фторопласт-4 применяется также при изготовлении емкостей для приема коронарной крови и сосудов с пеногасителем к АИК.

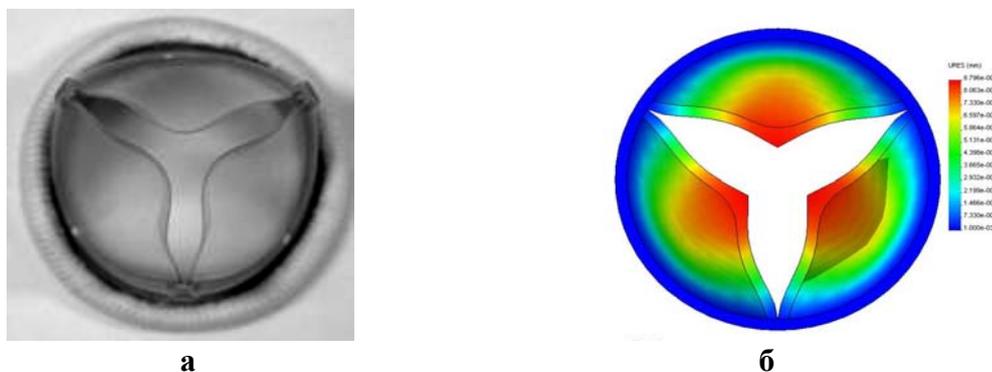


Рисунок 1 — Искусственный клапан сердца с эластичными створками (а) и распределение изгибных перемещений в стадии открытия (б)

Ниже рассматриваются композиты на основе полиуретана и политетрафторэтилена с армирующим наполнителем в виде волокон полиэфира и полиамида, бионейтральность которых обеспечивалась капсуляцией в матричной фазе.

Определение деформационно-прочностных характеристик матричных материалов. Механические характеристики ПУ и ПТФЭ определялись на машине Instron 5567 по ГОСТ 11262-80 (растяжение). Установлено, что данные материалы характеризуются значительными предельными деформациями, что важно для реализации больших изгибных перемещений створок ИКС. Для получения высокой прочности при малой изгибной жесткости, а также для имитации структуры миокарда, содержащего относительно жесткие волокна (хорды), авторами рассматривалось направленное армирование указанных полимеров прочными высокомодульными волокнами. Направленная укладка волокон в одной плоскости описывается моделью ортотропного материала с набором упругих констант $E_x, E_y, E_z, \nu_{xy}, \nu_{yz}, \nu_{xz}, G_{xy}, G_{yz}, G_{xz}$. Пред-

Клапанные протезы с эластичными запирающими элементами. ИКС с композитными запирающими элементами (створками) в основном моделируют морфологию и деформационные свойства природного прототипа (миокарда). В частности, на рисунке 1 представлен вариант конструкции ИКС с тремя запирающими элементами (а) и показана фаза его открытия за счет прогиба створок (б). Использование эластичных биосовместимых полимерных материалов в принципе позволяет создать клапанный протез, эквивалентный естественному клапану сердца, но, в отличие от биологического протеза, не подверженный кальцификации. Проблема заключается в обеспечении необходимого уровня прочностных характеристик эластичных ИКС, что резко сужает ограниченный (по критерию биосовместимости) перечень пригодных для изготовления кардиоимплантатов базовых полимерных материалов.

ставляют интерес и более сложные, пространственные схемы армирования.

Исходя из описанных выше испытаний на растяжение, задавались модули упругости матриц (ПУ и ПТФЭ) $E_{ПУ} = 10$ МПа и $E_{ПТФЭ} = 0,4$ ГПа соответственно; коэффициенты Пуассона указанных материалов принимались равными $\nu_{ПУ} = 0,43$ и $\nu_{ПТФЭ} = 0,45$. Наполнителем служили волокна полиэфира и полиамида с модулем упругости и коэффициентом Пуассона соответственно: $E_{П} = 1$ ГПа, $\nu_{П} = 0,46$; $E_{ПА} = 2,4$ ГПа, $\nu_{ПА} = 0,4$. Были рассмотрены варианты структуры материала (рисунок 2), различающиеся по объемной доле волокон в продольном и поперечном направлении, а также углу армирования.

Установлено, что даже при использовании эластичной ПУ матрицы исследуемые материалы характеризуются существенно более высоким модулем упругости в сравнении с миокардом (на рисунке 3 приведены данные, полученные совместно с к.м.н. Э. В. Тумановым на подопытных животных (крысах) in vivo методом контактного индентирования).

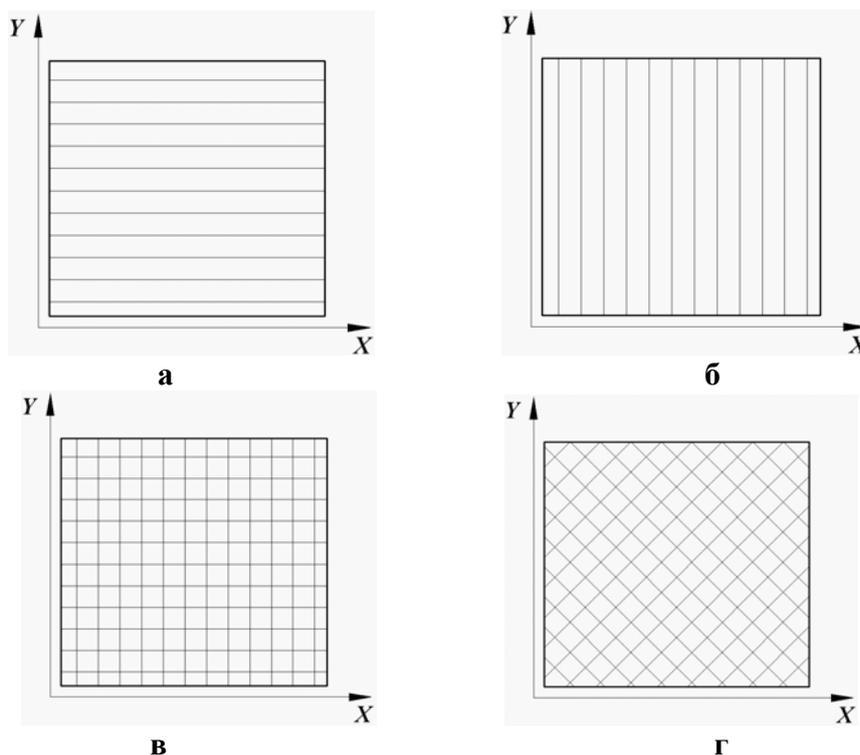


Рисунок 2 — Варианты армирования материала

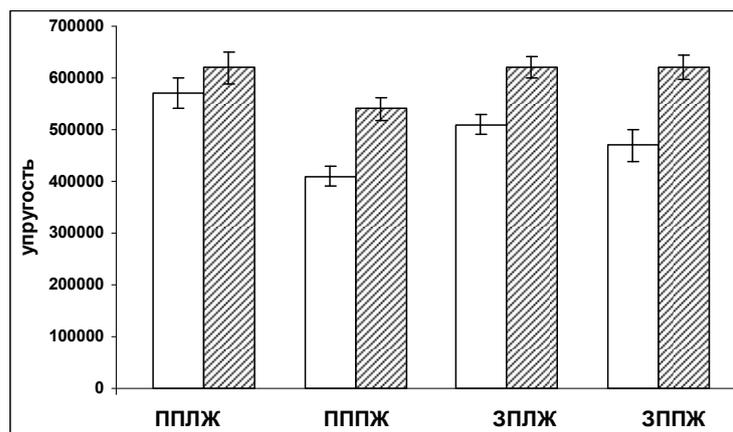


Рисунок 3 — Оценка статического модуля упругости миокарда в области передних и задних стенок правого и левого желудочков сердца (Па)

Анализ деформационно-прочностных характеристик композитного ИКС. Биомеханическое моделирование ИКС, подробности которого описаны в работе [5], выполнялось в среде SolidWorks (Cosmos/Works) на геометрически идентичной 3D модели. Задаваемые граничные условия соответствовали свободному краю запирающего элемента и соединению части его контура с относительно жестким опорным кольцом (рисунок 1а). На поверхности элемента задавалось равномерно распределенное давление, равное систолическому $p(x) = p_0 = 13,33$ кПа (100 мм рт. ст.) в момент начала открытия клапана (рисунок 4а). Результаты расчета запирающего элемента постоянной толщины $h = 1$ мм приведены на рисунке 4 (б, в).

Установлено, что напряжения максимальны при значении угла армирования $\alpha = 45^\circ$. Оптимальным по прочности и эластичности запирающего элемента, по-видимому, является армирование, близкое к однонаправленному (угол ориентации волокон $\alpha = 800-900$). Запирающие элементы на основе ПТФЭ при толщине $h = 1$ мм являются слишком жесткими, что, очевидно, вызовет увеличенное гемодинамическое сопротивление при открытии ИКС. Приемлемая эластичность при заданной толщине достигается при использовании композитов на основе ПУ, армированного полиэфирными волокнами. Однако даже в этом случае материал имплантата имеет существенно более высокий модуль упругости в сравнении с биопрототипом (рисунок 5).

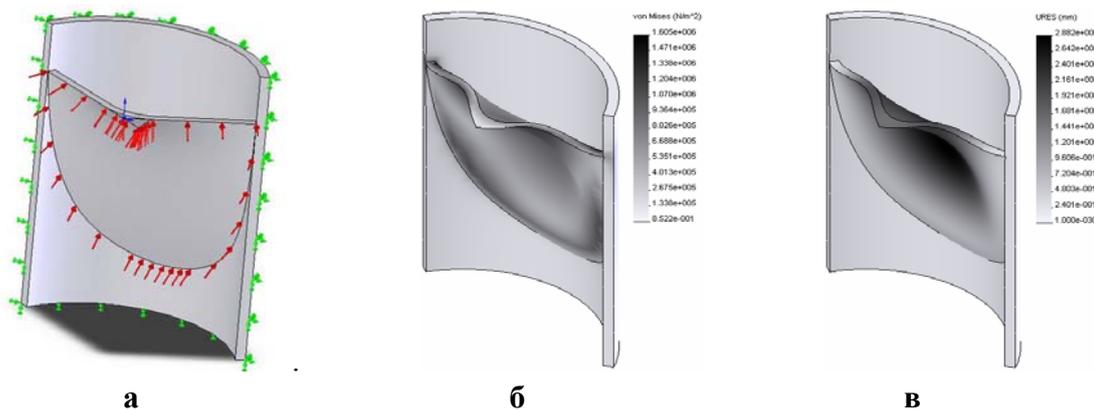


Рисунок 4 — Расчетная схема запирающего элемента (а), эквивалентные напряжения (б) и перемещения изгиба (в) при максимальном открытии ИКС

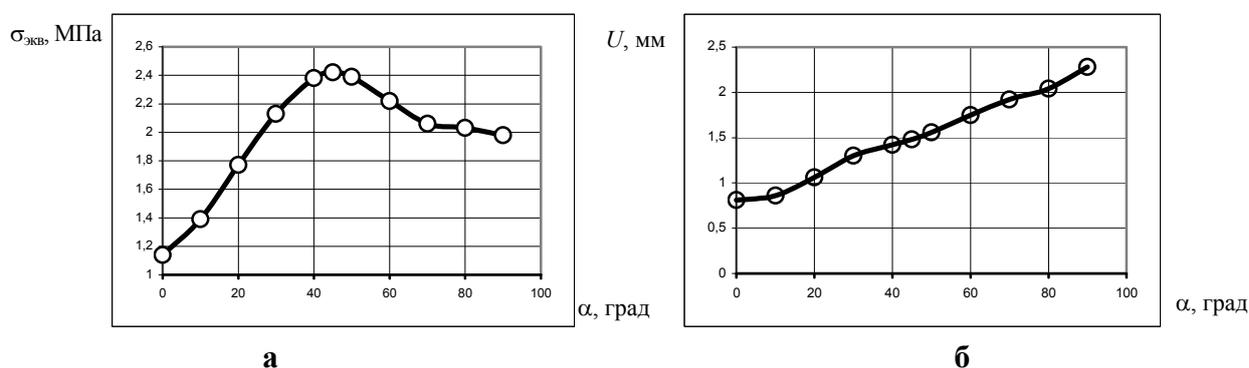


Рисунок 5 — Зависимость эквивалентных напряжений (а) и перемещений изгиба (б) от угла армирования

Критическим показателем работоспособности ИКС с эластичными элементами является прочность при длительной циклической нагрузке (не менее 10 лет функционирования протеза или 400 млн. циклов срабатывания). Для прогнозирования долговечности проводили расчет на усталость при изгибе с использованием программы КЭ анализа SolidWorks/Cosmos. В расчете были использованы экспериментальные данные по изгибной усталости полиуретанов (рисунок 6), полученные в [4].

На рисунке 7 показана зона возникновения повреждений и расчетная оценка ресурса (число циклов до разрушения) запирающего эле-

мента ИКС в соответствии с гипотезой линейного суммирования усталостных повреждений. Видно, что усталостная долговечность ИКС из полиуретана может быть весьма высокой, приближаясь к требуемой (400 млн. циклов). Тем не менее существенная неоднородность распределения повреждений, необходимость реализации значительных изгибных перемещений и обеспечения равнопрочности конструкции, а также учета процесса гидролиза эластомера в биологически активной среде показывают необходимость дальнейшей оптимизации геометрии и структуры материала перспективных полимерных протезов клапана сердца.

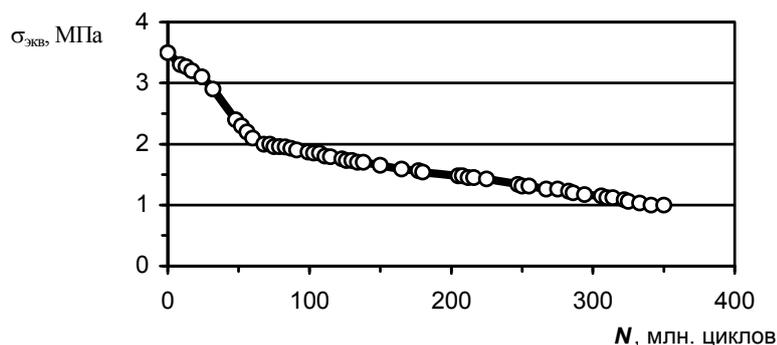


Рисунок 6 — Усталостная кривая для ПУ по данным [4]

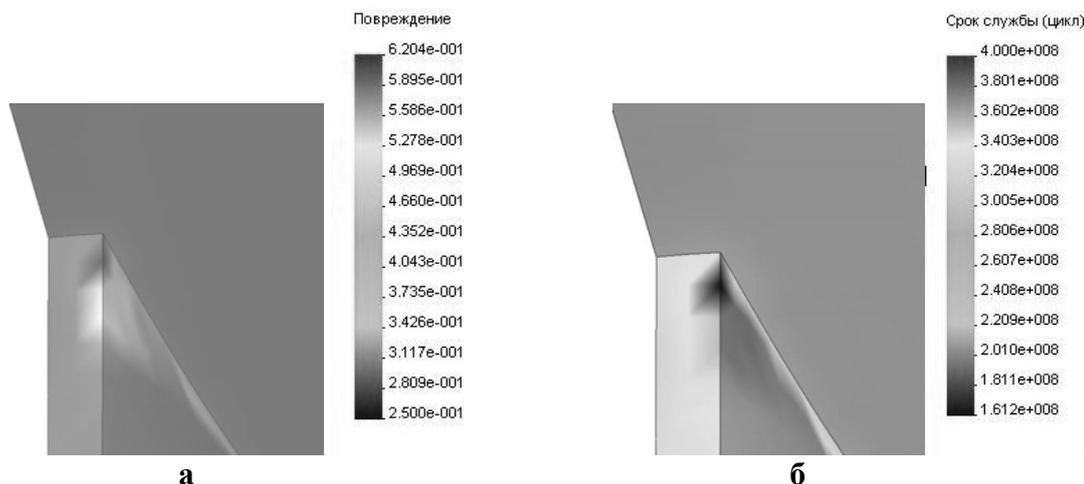


Рисунок 7 — Характеристики усталостной прочности эластичного ИКС: локализация повреждений в запирающем элементе (а), прогнозируемый срок службы ИКС (б)

Заключение

Направленно-армированные материалы на основе синтетических полимеров и эластомеров наиболее перспективны для создания кардиопротезов, эквивалентных природным по геометрическим и деформационным характеристикам. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности выявил потенциальную работоспособность эластичных запирающих элементов искусственного клапана сердца на основе направленно-армированного полиуретана при условии дальнейшей геометрической и структурной оптимизации с учетом гидролиза в биологически активной среде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical performance of biological and mechanical prostheses / G. J. Fradet [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 1995. — Vol. 60, № 2. — P. 453–458.
2. *Островский, Ю. П.* Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М., 2007. — 576 с.
3. Functional polymeric coatings — from polymer synthesis to heart valve implants to endotracheal tubes / R. Toomey [et al.] // *European Cells and Materials*. — 2003. — Vol. 6. — P. 24.
4. Static and dynamic mechanical testing of a polymer with potential use as heart valve material / A. F. Aguirre [et al.] // *Summer Bioeng. Conf., Florida*. — 2003. — P. 1039–1040.
5. *Хиженок, В. Ф.* Деформационно-прочностные характеристики полимерного протеза клапана сердца / В. Ф. Хиженок, С. В. Шилько // *Российский журнал биомеханики*. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 47–55.

Поступила 18.02.2010

УДК 616-002.6-006.52-08

СПОСОБ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ЭНДОВАГИНАЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. Н. Беляковский¹, О. В. Аль-Яхири², А. К. Аль-Яхири²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В статье представлены результаты использования интерфероновых суппозиторий по разработанной авторами методике для терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией. Оценка результатов проводимой схемы терапии показала ее высокую эффективность. При использовании данного метода отмечена хорошая переносимость, отсутствие как местных, так и общих токсических и аллергических реакций. При этом затраты на лечение в среднем составили 280 тыс. белорусских рублей.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция (ПВИ), вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), патология шейки матки, интерфероны.

ROLE INTERFERONOTHERAPY IN TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

V. N. Belyakovskiy¹, O. V. Al-Yahiri², A. K. Al-Yahiri²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncological Center

Presented results of the use vaginal supp. Interferon on designed author to methods for therapy different clinical of various clinical forms of uterine cervix pathology, caused by papilloma virus infection. Evaluation of the results of the employed of therapy scheme has shown its high efficiency. When use given method is noted absence, as local, so and the general allergic reaction. At expenses on treatment 280 000 B. rouble have formed in average.

Key words: human papillomavirus infection, uterine cervix pathology, interferon's.

Папилломавирусная инфекция относится к наиболее распространенным инфекциям, передаваемым половым путем: одним или более типами ВПЧ инфицировано до 50 % взрослых, живущих активной половой жизнью, причем в большинстве случаев генитальная ВПЧ-инфекция у них является нераспознанной, протекающей субклинически или асимптомно. Среди лиц, живущих активной половой жизнью, особенно в возрасте до 30 лет, ВПЧ-инфекция с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин. В то же время наиболее серьезные поражения она вызывает у женщин: по данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 600 тыс. случаев рака шейки матки и, несмотря на проводимое лечение, 45–50 % больных от него умирают [2, 4].

Лечение поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, включает: электрокоагуляцию, криотерапию, лазерную терапию, электрохирургическое вмешательство [1, 4]. Наряду с местным лечением и удалением очагов поражения необходимо проведение длительных курсов антивирусной и иммуномодулирующей терапии, т. к. формирование дисплазий является следствием длительной персистенции ВПЧ в клетках эпителия и является прогностическим признаком возможной их малигнизации в очагах поражения и развития рака [2, 4]. Поэтому после удаления дисплазий и эрозий необходимо применение вагинальных свечей с иммуномодулирующими и противовирусными препаратами с целью элиминации ВПЧ. Известны способы комбинированного лечения папилломавирусной инфекции, когда перед проведением локальной деструкции патологических очагов шейки матки внутривлагалищно вводились свечи виферона по 1000000 МЕ 2 раза в день на протяжении 7–10 дней. Частота рецидивирования к 12 месяцу папилломавирусных проявлений составила 26,7 %, в то время как после проведения только деструкции — 46,7 % [4]. Недостатком данного метода является применение одного курса виферона перед проведением деструкции только лишь с целью снижения рецидивирования папилломавирусных проявлений, но не для достижения элиминации папилломавирусов. Другой способ лечения папилломавирусных проявлений, когда перед выполнением криодеструкции кондилом вульвы проводилось подкожное введение ронколейкина по 500000 ЕД через 2–3 дня 5 раз. Недостатком данного метода является также введение ронколейкина только лишь для снижения рецидивирования папиллом [5]. Авторы указывают, что у 36 % пациенток наступала элиминация папилломавирусов, но дальнейшего лечения для увеличения данного эффекта не проводилось. Известен также способ комплексной терапии кондилوماتозных образований аногенитальной области, вызванных виру-

сом папилломы человека. Сущность его состоит в том, что перед и после радиохирургического удаления кондилом и на протяжении года 1 раз в три месяца назначался «Виферон» по 1000000 МЕ в свече ректально на ночь в течение 10 суток [3]. Таким образом, разработка и применение эффективных методов элиминации вирусов папилломы человека является мощным профилактическим мероприятием развития дисплазии и рака наружных половых органов, в первую очередь, у женщин.

Целью исследования явилась разработка методики элиминационного лечения, учитывающая механизм действия интерферонов, а также зависимость жизненного цикла ВПЧ и его размножения в отживающих клетках поверхностного слоя эпителия с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов слизистых оболочек гениталий.

Обоснование метода лечения (гипотеза)

Проникая через микротравмы, ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального слоя, которые становятся постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим репликативно неактивным вирусом. В инфицированных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, и клетка способна продуцировать вирусные частицы. Активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование происходит в поверхностных отмирающих клетках эпителия. Именно эти участки слизистой инфекционно опасны в отношении контактного заражения. Последовательное размножение ВПЧ в отдельных слоях эпидермиса с окончательным почкованием в отживающих клетках эпителия представляет собой особый случай тесного сопряжения жизненного цикла вируса с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов эпителия влагалища и шейки матки.

Предлагаемый способ обладает следующими особенностями и связанными с ними преимуществами:

— в середине менструального цикла и начале лютеиновой фазы достигается максимальная эстрогенная насыщенность, способствующая созреванию и дифференцировке поверхностных клеток, что создает условия для размножения вируса;

— противовирусный препарат вводится во влагалище во вторую фазу менструального цикла, что позволяет создать наибольшую концентрацию интерферона непосредственно в пораженных вирусом эпителиальных структурах гениталий и тормозить его размножение;

— под воздействием прогестерона во второй фазе менструального цикла усиливается эксфолиация поверхностных клеток и десквамация поверхностного слоя, в котором содержатся инактивированные вирусы, что способствует элиминации ВПЧ из организма [1];

— эндовагинальное введение суппозитивов создает условие для использования лекарственного препарата сексуальными партнерами одновременно, что делает лечение сексуальной пары более контролируемым, ответственным и дешевым;

— последовательное ежемесячное, а не периодическое, эндовагинальное введение препарата блокирует активность репликации ДНК вируса в парабазальных клетках эпителия, его размножение в поверхностных клетках, что ведет к надежной элиминации ВПЧ.

Таким образом, эндовагинальное введение интерфероновых препаратов в суппозиториях в период максимального насыщения женского организма эстрогенами и последующего прогестеронового влияния блокируют размножение ВПЧ и способствует элиминации ВПЧ с десквамированными поверхностными клетками слизистых гениталий.

Материал и метод исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 80 женщин, обратившихся для обследования и лечения в Гомельский областной клинический онкологический диспансер. Всем пациенткам было проведено элиминационное лечение, в результате которого наступила элиминация ВПЧ.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, изучение анамнестических данных, в том числе акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки на зеркалах, все пациенты обследованы с использованием расширенной кольпоскопии, цитологического, гистологического методов исследования, а также иммунологического метода.

Возраст пациенток составлял от 17 до 68 лет, средний — $28,6 \pm 8,6$ лет. У 24 (30,0 %) из 80 женщин было диагностировано вирусоносительство после выполненной конизации шейки матки по поводу дисплазии 1–3 степени (17 пациенток) и преинвазивного рака (7 человек). У 22 не рожавших больных в возрасте до 25 лет ди-

агностирована CIN 1–3 степени. У остальных 34 пациенток выявлена латентная форма ПВИ.

Наличие инфицирования было доказано путем выявления вирусов полимеразной цепной реакцией. Для генотипирования ВПЧ использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая выполнялась 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 типов) и среднего (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов) канцерогенного риска, а также ПЦР-набор АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4х, 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 р-глобинового гена). В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Методика лечения

Лечение проводилось по разработанной нами методике. Свечи «Виферон» по 1000000 МЕ вводились на ночь в течение 10 дней эндовагинально во вторую фазу менструального цикла за 15–30 минут до полового акта на протяжении последующих менструальных циклов до наступления элиминации вируса папилломы человека.

Результаты и обсуждение

Мы оценили продолжительность вирусоносительства ВПЧ ВКР у всех исследуемых женщин до проведения лечения, они представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1 видно, что у 43 % исследуемых женщин вирусоносительство продолжалось более 2 лет, у 11,3 % — более 3 лет. Только у 21,3% женщин носительство ВПЧ продолжалось 6 мес.

Контроль эффективности терапии осуществляли через 1, 3, 6 месяцев и 1 год после начала лечения в соответствии с критериями эффективности.

Элиминация ВПЧ диагностировалась методом ПЦР каждые 3 месяца.

Сроки наступления элиминации ВПЧ представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Продолжительность вирусоносительства ВПЧ ВКР у исследуемых женщин, n-80

Длительность вирусоносительства	Количество женщин	
	n	%
Вирусоносительство продолжительностью 6 мес.	17	21,3 ± 4,6
Вирусоносительство продолжительностью 1 год	24	30,0 ± 5,1
Вирусоносительство продолжительностью 1,5 года	5	6,3 ± 2,7
Вирусоносительство продолжительностью 2 года	15	18,8 ± 4,4
Вирусоносительство продолжительностью 2,5 года	10	12,5 ± 3,7
Вирусоносительство продолжительностью 3 года и более	9	11,3 ± 3,5

Таблица 2 — Сроки наступления элиминации

Срок, мес	Элиминированные от ВПЧ			
	Частота	Процент	Кумулятивная частота	Кумулятивный процент
3	31	38,8 ± 5,5	31	38,8 ± 5,5
6	42	52,5 ± 5,6	73	91,3 ± 3,2
12	7	8,8 ± 3,2	80	100,0

Как следует из таблицы 2, через 3 мес после начало лечения элиминация ВПЧ наступила у 31 (38,8 %) пациентки, у 42 (52,5 %) — через 6 мес, и через 1 год она наступила у 7 (8,8 %) женщин. При учете кумулятивной элиминации отмечается, что к концу 3 месяца у 38,8% женщин наступала элиминация

ВПЧ, в конце 6 месяца уже 91,3 % пациенток были свободны от ВПЧ, а к концу года элиминация наступила у всех (100%) исследуемых женщин.

Проведен анализ результатов элиминации в зависимости от количества элиминационных курсов (таблица 3).

Таблица 3 — Элиминационная терапия в зависимости от количества проведенных курсов

Число элиминационных курсов	Частота	Процент (%)
2	2	2,5 ± 1,7
3	29	36,2 ± 2,1
4	8	10,0 ± 3,4
5	7	8,8 ± 3,2
6	27	33,8 ± 5,3
7	2	2,5 ± 1,7
8	1	1,3 ± 1,2
9	2	2,5 ± 1,7
12	2	2,5 ± 1,7

Как видно из таблицы 3, у 36,2 % пациенток элиминация наступила после приема 3 курсов антивирусной терапии, у 33,8 % — после приема 6, у 10,0 % — после 4, у 8,8 % — после 5 курсов. Исходя из вышеизложенного, почти у половины (48,8 %) пациенток элиминация ВПЧ наступила после проведения 3–4 курса разработанной нами антивирусной интерфероновой терапии.

У 22 пациенток с дисплазией шейки матки 1–3 степени на фоне лечения отмечалось уменьшение степени дисплазии вплоть до исчезновения ее после наступления элиминации ВПЧ.

Побочные действия проведенной схемы лечения в виде зуда во влагалище во время полового акта развились у 2 (2,5%) пациенток.

Мы провели анализ стоимости элиминационного лечения в текущих отпускных ценах препарата «Виферон» в дозировке 1000000 МЕ. Среднее количество свечей на одну пациентку составило 38,8±1,7 (4 упаковки по 10 свечей).

Затраты на лечение больных мы рассчитывали исходя из стоимости 1 упаковки, содержащей 10 свечей по 1000000 МЕ, которая составила 70 тыс. белорусских рублей. Исходя из полученных данных, затраты на лечение в среднем составили 280 тыс. белорусских рублей.

Выводы

Применение свечей «Виферон» эндовагинально во вторую фазу менструального цикла приводит не только к элиминации папилломавирусной инфекции у женщин, но регрессии ВПЧ ассоциированной CIN 1–3 степени.

Предлагаемый метод элиминации ВПЧ может быть использован в качестве альтернативного у инфицированных стабильных сексуальных партнеров, а также после применения инвазивных методов лечения вирусассоциированной и фоновой патологии шейки матки в условиях инфицирования ВПЧ ВКР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляковский, В. Н. Лечение больных дисплазией шейки матки химиотерапевтическим и хирургическим методами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Н. Беляковский. — Гомель, 1995. — 100 с.
2. Киселев, В. И. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматол. — 2000. — № 6. — С. 20–23.
3. Способ комплексного лечения кондилом наружных половых органов / О. В. Почтаренко [и др.] // Врач и аптека XXI века. — 2007. — № 3. — С. 28–29.
4. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. — 144 с.
5. Семенов, Д. М. Лечение различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Д. М. Семенов // Онкологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 24–29.

УДК 616.127-005.8:615.835.3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

А. Л. Лопатина, Д. П. Саливончик, Л. В. Кравченко

¹Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Применение гипербарической оксигенации (ГБО) в режиме «малых» доз у пациентов в первые часы развития ИМ с элевацией сегмента ST и проведенной тромболитической терапией позволило достоверно снизить внутригоспитальную летальность ($p = 0,044$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипербарическая оксигенация, летальность.

**EFFICACY OF THE APPLICATION THE HBO IN THE FIRST TIM
OF ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: PRELIMINARY RESULT**

A. L. Lopatina, D. P. Salivonchik, L. V. Kravchenko

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

The application of the HBO in the «little» regimes and thrombolytic therapy in the first time of the ST segment-elevation myocardial infarction allow reliably decrease in-patients mortality, $p = 0,044$.

Key words: hyperbaric oxygenation, myocardial infarction, mortality.

Трансмуральный (Q-образующий) инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на ЭКГ в большинстве случаев развивается вследствие тотального внутрикоронарного тромбоза, образующегося над поврежденной атеросклеротической бляшкой, требующего проведения тромболитической терапии (ТЛТ) [7–10].

Использование ТЛТ имеет уже более чем 50-летнюю историю. За эти годы было показано, что экстренное восстановление коронарного кровотока приводит к уменьшению очага некроза, уменьшает его размеры, зону ишемического повреждения, предотвращает ухудшение функции пораженного миокарда [11]. В целом внедрение в клиническую практику ТЛТ привело к снижению 30-дневной летальности больных ИМ до 5–8 %, тогда как в «дофибринолитическую эру» она составляла 17–18 % [10].

Однако ИМ остается одним из самых прогностически грозных заболеваний, причем наибольшее число летальных исходов наблюдается в первые часы заболевания. Имеются данные, что 28 % больных умирают в течение первого часа заболевания, 38 % в течение 4 часов и 46 % в первые 24 часа [15]. Поэтому одной из основных задач лечения больного ИМ является как можно более раннее, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока

Терапия ИМ многогранна и зависит от большого числа изменяющихся факторов, сопутствующей патологии, что отражено в стандартах лечения данного заболевания в лечебных учреждениях. Использование кислорода в остром периоде ИМ относится к неоспоримым, немедленным действиям медицинского персонала, напрямую коррелируя с клиническим исходом. Идея

использования гипербарической оксигенации (ГБО) подразумевает избыточное растворение кислорода в биологических жидкостях организма, создавая возможности ускоренного купирования гипоксии, восстановления аэробного дыхания кардиомиоцитов, уменьшение зоны повреждения и ишемии, а также запуск долгосрочных адаптивных реакций организма [4, 5, 11]. Исходя из научных данных последних лет, применение ГБО в остром периоде ИМ имеет значимые перспективы, учитывая позитивные результаты использования последней при остром коронарном синдроме на экспериментальной модели [3, 5] и совместно с проведенной ТЛТ, баллонной ангиопластикой, стентированием у пациентов [3, 4, 6].

Цель исследования: оценка влияния ГБО на снижение госпитальной летальности пациентов с Q-ИМ после проведенного тромболизиса.

Материал и метод

Организовано открытое проспективное рандомизированное исследование. Клиническая характеристика обеих групп была сопоставима. Всем пациентам с Q-ИМ проведен тромболизис, оказана стандартная консервативная терапия, больные случайным образом разделены на две группы: 1 группа — основная ($n = 18$, 13 мужчин, 5 женщин), средний возраст $56,0 \pm 1,7$ года, 2 группа — контрольная ($n = 33$; 23 мужчины, 10 женщин), средний возраст $57,4 \pm 1,8$ года. У больных 1 группы в отделении реанимации на барокамере «БЛКС-303 МК» с 2 часов до 2 суток от начала заболевания (в среднем $5,3 \pm 0,8$ часа) проводился сеанс ГБО длительностью 1 час при давлении кислорода в $0,03$ МПа по разработанной нами методике в режиме «малых» доз. Курс ГБО-терапии по 1 сеансу применялся ежедневно в течение 6 суток.

Оценка эффективности ТЛТ производилась по предложенной нами схеме-вкладыше, с оценкой результатов лечения и целесообразностью интервенционных вмешательств при неэффективности медикаментозной терапии. Статистиче-

ская обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с применением t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 , точного критерия Фишера, при использовании компьютерного пакета SPSS 11,5.

Неплавившая оценка эффективности тромболитической терапии у пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST
 Прием аспирина на догоспитальном этапе (да, нет – неужное зачеркнуть)

Время начала приступа (дата, время)	ТЛТ показана	ТЛТ не показана
Противопоказания к ТЛТ (эксперты ESC)	Если ТЛТ не проводилась – подчеркнуть по какому противопоказанию	Относительные противопоказания
Абсолютные противопоказания		
Перенесенный геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии	Презошедшее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев	
Инфекционный инсульт в предшествующие 6 месяцев	Терапия оральными антикоагулянтами	
Опухоль центральной нервной системы	Беременность и 1 месяц после родов	
Недавняя тяжелая травма (операция) головы (в предшествующие 3 недели)	Пункция некомпонируемых сосудов (например, позвоночной вены)	
Недавняя тяжелая травма (операция) головы (в предшествующие 3 недели)	Рефрактерная артериальная гипертензия (САД более 180 мм.рт.ст.)	
Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца	Кардиопульмональная реанимация, сопровождающаяся травмой	
Расщепляющая аневризма аорты	Инфекционный эндокардит, активная пептическая язва	
Кровотечение или геморрагический диатез		

Критерий эффективности ТЛТ по исходной элевации сегмента ST и ее снижению через 180 минут после проведения ТЛТ (Ribichini F. et al., 2004; Schroder et al., 2003)

Группа Q-ИМ	Время от начала ОИМ в мин	Исходная max элевация сегмента ST в мм	Снижение сегмента ST в отведении с max элевацией через 3 часа от начала ТЛТ в мм	Отношение между разницей пункта 3 и 4 к пункту 3 x 100 %	Исходная сумма сегментов ST во всех отведениях с элевацией в мм	Снижение суммы сегм. ST во всех отведениях с элевацией через 3 часа от ТЛТ в мм	Отношение между разницей пункта 6 и 7 к пункту 6 x 100 %
Передний							
Задне-нижний							
КФК-МВ							

клинически: (Tsuji W. Et al., 2005; de Lemos S.A. et al., 2000)

Результаты реперфузии по ЭКГ:
 Эффективная 1. Снижение ST $\geq 50\%$
 Отрицательная 2. Снижение ST $< 50\%$

Осложнения ТЛТ: 1. Реперфузионные аритмии (указать вид). 2. Внутричерепные кровоизлияния. 3. Серьезные церебральные кровотечения. 4. Возобновление боли и ее длительность.

Алгоритм оценки эффективности тромболитической терапии (при выполнении КАГ – сопоставление результатов)
 1. Первая ЭКГ должна сниматься непосредственно перед ТЛТ с надписью (перед ТЛТ, дата, время).
 2. Вторая ЭКГ снимается через 3 часа от времени ТЛТ (не включая ночное время) с надписью, после ТЛТ через 3 часа, дата время.
 3. Подвести итоги в пунктах 5 и 8, обвести результат реперфузии (по ЭКГ и клинически).
 4. Оценить предозидшее нарушение ритма (указать наименование).
 5. Забор КФК-МВ при поступлении и через 3 часа после ТЛТ.
 6. Исключить из оценки ЭКГ с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.
 7. Оценивать элевацию сегмента ST в точке J (junction), за изолицию использовать продолжение PR – см. пример на ЭКГ.

Итог реперфузии: эффективная (необходимо подчеркнуть)
 неэффективная - оценить необходимость ЧТКА

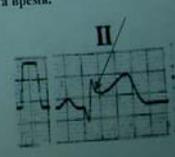


Рисунок 1 — Схема-вкладыш в историю болезни эффективности тромболитической терапии

Результаты и их обсуждение

Ощеизвестно, что успешная реперфузия инфарктсвязанной артерии (ИСА), исходя из концепции «открытой артерии», сопровождается ограничением размера ИМ, снижением степени сократительной дисфункции ЛЖ и, как следствие, коррелирует с благоприятным клиническим течением заболевания. Критерии успешности/неуспешности реперфузионной терапии оценивают по клиническим данным, динамике ЭКГ и ферментов крови, данным ангиографии. Эффективный тромболитический сопровождается купированием болевого синдрома, быстрой динамикой ЭКГ и кардиоспецифических ферментов, восстановлением просвета коронарной артерии (КА) по данным коронароангиографии (КАГ). Однако даже при полном восстановлении коронарного кровотока ангиографически не всегда в зоне повреждения восстанавливается микроциркуляция [13].

По мнению большинства исследователей, разрешение элевации сегмента ST в качестве маркера успешной реперфузии является наиболее простым и удобным [9].

В исследовании оценивали эффективность тканевой реперфузии по разрешению элевации

сегмента ST [16]. Использовали анализ одного отведения с наибольшей исходной элевацией сегмента ST и суммы отведений [9]. Критерием эффективности реперфузии при ИМ считали снижение сегмента ST $\geq 50\%$ [17]. Данные представлены в таблице 1.

Средний возраст в основной группе составил $56,0 \pm 1,7$ года, в контрольной — $57,4 \pm 1,8$ года. Время от начала приступа в основной группе составило $184,7 \pm 33,9$ мин, в контрольной группе — $186,9 \pm 26,1$ мин, $p > 0,05$. Максимальная элевация одного сегмента в основной группе оказалась равна $3,1 \pm 0,4$ мм, в контрольной группе — $3,21 \pm 0,35$ мм, $p > 0,05$. Снижение элевации сегмента ST после ТЛТ в основной группе достигло $1,6 \pm 0,34$ мм, в контрольной группе — до $1,7 \pm 0,26$ мм, что составило 51,6 и 48,1 % в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$. Сумма сегментов с элевацией ST составила $8,3 \pm 1,0$ мм в основной группе, в контрольной группе — $8,4 \pm 1,2$ мм с последующим снижением до $4,4 \pm 0,97$ мм (53 %) и $4,6$ мм (54,7 %) в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$. Таким образом, группы оказались сопоставимы по основным изучаемым параметрам.

Таблица 1 — Эффективность тромболитической терапии, $M \pm m$

Параметры	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 33)
Средний возраст, лет	56,0 ± 1,7	57,4 ± 1,8
Время от начала приступа, мин	184,7 ± 33,9	186,9 ± 26,1
Максимальная элевация сегмента ST, мм	3,1 ± 0,4	3,21 ± 0,35
Снижение ST в одном отведении после ТЛТ, мм	1,6 ± 0,34	1,7 ± 0,26
Снижение ST от исходного, %	51,6 %	48,1 %
Сумма элевации всех сегментов ST на ЭКГ, мм	8,3 ± 1,0	8,4 ± 1,2
Снижение всех сегментов ST на ЭКГ после ТЛТ, мм	4,4 ± 0,97	4,6 ± 1,0
Снижение всех сегментов ST после ТЛТ от исходного, %	53	54,7
Эффективность ТЛТ, %	61	57,5

Примечание. ТЛТ — тромболитическая терапия; ЭКГ — электрокардиограмма

Таблица 2 — Госпитальная летальность пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от локализации ИМ, наличия сопутствующих заболеваний, n (%)

Параметры	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 33)	Всего, n
Передняя локализация ИМ	5 (27,7)	7 (21,2)	12 (23,5)
Задне-нижняя локализация ИМ	13 (72,3)	26 (78,8)	39 (76,5)
АКШ	0	1 (3)	1 (3)
СД	3 (16,7)	4 (12,1)	7 (13,7)
АГ	11 (61,1)	19 (57,6)	30 (58,8)
Летальность	0*	4 (12,1)	4 (12,1)

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; * статистическая достоверность $p < 0,05$

При анализе данных таблицы 2, статистически достоверных различий в группах по локализации ИМ (передний 27,7 и 28,2 %, задний 72,3 и 78,8 % в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$) не обнаружено. Наличие сопутствующей патологии в обеих группах также оказалось сопоставимым. Так, наличие сахарного диабета (СД) зарегистрировано в 16,7 и 12,1 %, артериальной гипертензии (АГ) в 61,1 и 57,6 % в основной и контрольной группах соответственно. Настораживает высокий процент наличия АГ, приводящий в итоге к увеличению тяжести основного заболевания. За время наблюдения зарегистрировано 4 летальных исхода пациентов контрольной группы. Среднее время проведенного лечения у умерших составило $27,1 \pm 0,4$ часа, время поступления от начала ангинозного приступа выше, чем среднее в группе ($240,0 \pm 41,0$ мин у умерших, $186,9 \pm 26,1$ мин в целом по группе, $p = 0,04$), у 3 из 4 неэффективный тромболитический, задняя локализация ИМ, у всех причина смерти — фибрилляция желудочков. Операция АКШ проведена у 1 пациента контрольной группы.

В группе ГБО все пациенты выписаны из стационара ($p = 0,044$ по сравнению с контрольной группой).

Тромболитическая терапия имеет и недостатки. После применения любого тромболити-

ка у больного ИМ восстановление коронарного кровотока в инфарктзависимой артерии происходит не моментально, а через 30–45 мин. При этом реканализация достигается не у всех больных, а при самых благоприятных случаях (ранние сроки тромболитического, соблюдение режимов совместного назначения гепаринов) в 60–80 % случаев, при этом у 5–15 % из них в дальнейшем наблюдается реокклюзия [8, 10].

Использование ГБО в такой ситуации позволяет в краткий временной интервал купировать гипоксию, восстановить аэробный цикл выработки энергии в митохондриях, даже при полной окклюзии коронарной артерии [8, 9]. Полученные данные снижения числа фибрилляции желудочков и частоты реперфузионных повреждений миокарда (гипербарическая кардиоцитопротекция) сегодня подтверждаются экспериментальными и клиническими исследованиями [3, 6].

Дальнейшее использование ГБО при остром коронарном синдроме, увеличение мощности исследования позволит провести более детальный анализ эффективности раннего использования ГБО у пациентов с ИМ.

Выводы

Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов в первые часы развития ИМ с элевацией сегмента ST и проведенной тромболитической терапией позволило достоверно снизить внутригоспитальную летальность, $p = 0,044$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берштейн, Л. Л. Оценка эффективности реперфузии при остром инфаркте миокарда: современные концепции и методы / Л. Л. Берштейн, В. И. Новиков, Ю. Н. Гришкин // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 1 (51). — С. 73–79.
2. Влияние гипербарической оксигенации на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца / Г. Я. Левин [и др.] // Гемореология и микроциркуляция: матер. междунар. конф. (Ярославль, 27–29 июля 2003 г.). — Ярославль, 2003. — С. 67.
3. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матъе; пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 720 с.
4. Жданов, Г. Г. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда / Г. Г. Жданов, И. М. Соколов // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 1. — С. 7–8.
5. Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
6. Саливончик, Д. П. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации при лечении острого инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко, В. И. Козыро // Гипербарическая физиология и медицина. — 2006. — № 4. — С. 11–18.
7. Bhatia, L. Clinical implication of ST-segment non-resolution after thrombolysis for myocardial infarction / L. Bhatia, G. J. Clesham, D. R. Turner // J.R.Soc. Med. — 2004. — Vol. 97(12). — P. 566–570.
8. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma [et al.] // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 771–775.
9. Extend of early ST-segment elevation resolution: a strong prediction of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimen. A substudy of the international joint efficacy comparison of thrombolysis (INJECT) trial / R. Schroder [et al.] // 1995. — Vol. 26(7). — P. 1657–1664.
10. Fibrinolytic Therapi Trialist (FTT) Collaborative Group Indications for fibrinolytic therapy in suspended acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity result from all randomized trials of more than 1000 patients // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 311–322.
11. Gruppo Italiano per Lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Myocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // Lancet. — 1996. Vol. 1. — P. 397–402.
12. Khan, I. A. Clinical perspectives and therapeutics of thrombolysis / I. A. Khan, R. M. Gowda // Int. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 91(2–3). — P. 115–127.
13. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction / H. Ito [et al.] // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 1699–1705.
14. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction // Lancet. — 1996. — Vol. 342. — P. 759–766.
15. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents / H. Tunstall-Pedoe [et al.] // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 583–612.
16. Ribichini, F. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / F. Ribichini, V. Ferrero, W. Wijns // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2004. — Vol. 47(2). — P. 131–157.
17. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators / J. A. de Lemos [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 85(3). — P. 299–304.

Поступила 11.02.2010

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.98:578.828НIV–053.2+616–002.582–616–076.5

СЛУЧАЙ САРКОМЫ КАПОШИ У ДЕВЯТИМЕСЯЧНОГО ВИЧ–ИНФИЦИРОВАННОГО РЕБЕНКА

А. В. Мишин², Д. А. Зиновкин², Э. А. Надыров³,
Р. А. Логинов¹, Р. В. Дорошенко¹¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро³Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

В данной статье описан случай саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированной 9-месячной девочки, в котором опухоль характеризовалась отсутствием кожных проявлений, генерализованным поражением лимфатических узлов, а также редким у детей проявлением в тимусе и селезенке.

Ключевые слова: саркома Капоши, ВИЧ-инфекция, ребенок.

THE CASE OF SARCOMA KAPOSI AT THE NINE-MONTH OLD HIV-INFECTED CHILD

A. V. Mishin², D. A. Zinovkin², E. A. Nadyrov³, R. A. Loginov¹, R. V. Doroshenko¹¹Gomel State Medical University²Gomel Region Clinical Bureau of Pathology³Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

In this article the case of sarcoma Kaposi at a HIV-infected 9-th month old girl in which the tumour was characterised by absence of dermal implications, by a generalised lesion of lymph nodes and not characteristic for implications at children of the given tumour in a thymus and a lien is described.

Key words: sarcoma Kaposi, HIV-infection, child.

Многие вопросы патогенеза саркомы Капоши при ВИЧ-инфекции до сих пор являются неизвестными, однако наиболее убедительными являются две гипотетические модели. Согласно одной из них в развитии СПИД-ассоциированного типа саркомы Капоши прямое участие принимают ВИЧ-1 и цитокины. По другой гипотезе ведущая роль в патогенезе принадлежит латентной инфекции вируса герпеса человека восьмого типа (HHV8) на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ-инфекцией, при активном участии интегрин и апоптоза. Это приводит к пролиферации опухолевых клеток саркомы Капоши и новообразованию сосудов [1].

До пандемии ВИЧ-инфекции саркома Капоши встречалась чрезвычайно редко, главным образом, среди пожилых мужчин, проживавших в Восточной Европе и Средиземноморье [2]. У детей данная опухоль встречается крайне редко, в литературе наиболее часто встречается описание эндемичного африканского типа саркомы Капоши. Следует отметить, что отличительной особенностью течения в детском возрасте для этой опухоли, кроме наличия характерных поражений кожи, является развитие множественной лимфоаденопатии [3].

Приводим собственное наблюдение случая СПИД-ассоциированной генерализованной саркомы Капоши с поражением лимфатических узлов, селезенки и тимуса у девятимесячной девочки, на фоне которой возникла пневмония, приведшая к летальному исходу.

Ребенок П., девочка, возраст 9 месяцев 21 день, поступила в отделение анестезиологии и реаниматологии УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» 11.04.06 в 16⁴⁰ из педиатрического отделения № 1 УЗ «Светлогорская детская районная больница», где находилась с 10.04.06 с диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия В1 (двусторонняя острая пневмония, дыхательная недостаточность 3 степени, генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия, миокардиодистрофия, кандидоз слизистой оболочки рта, анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения). Гипотрофия постнатальная 3 степени. Перинатальная токсико-гипоксическая энцефалопатия с задержкой темпов психофизического развития».

Из анамнеза было известно, что ребенок от четвертой беременности, третьих срочных родов, вес при рождении составлял 3150 г. Анамнез матери: бактериальный кольпит, код 120 (ВИЧ-инфекция). По записям в амбулаторной карте, девочка до 3 месяцев развивалась нормально, хорошо прибавляла в весе. В 3 месяца весила 5300 г. Затем наступила плоская весовая кривая. Амбулаторно ребенок наблюдался как ВИЧ-экспонированный. Проведенные ПЦР и ИФА на ВИЧ-инфекцию от 8.02.06 г. дали

положительный результат. В анализе крови, взятом 07.02.06 г., амбулаторно отмечались следующие изменения: эритроциты — $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 96 г/л, ретикулоциты — 15 %, тромбоциты — $120 \times 10^9/л$, лейкоциты — $9,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 15 %, сегментоядерные — 55 %, лимфоциты — 27 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 68 мм/ч. В анализе крови, взятом 17.03.06, сохранялись анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, повышение СОЭ: эритроциты — $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 102 г/л, ретикулоциты — 15 %, тромбоциты — $144 \times 10^9/л$, лейкоциты — $13,4 \times 10^9/л$, эозинофилы — 4 %, палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 26 %, лимфоциты — 66 %, СОЭ — 61 мм/ч.

Со слов мамы, ребенок был болен в течение недели, когда появился кашель. 9.04.06 г. кашель усилился и температура поднялась до субфебрильных цифр. 10.04.06 г. отмечалась вялость, отсутствие аппетита, температура повысилась до 40,7 °С. По скорой медицинской помощи была госпитализирована в педиатрическое отделение № 1 УЗ «Светлогорская детская районная больница», откуда транспортирована в УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница».

Осмотр при поступлении в отделение анестезии и реанимации: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, недостаточность кровообращения на фоне гипотрофии, задержка психо-физического развития. Поведение было беспокойное, сознание ясное, взгляд живой, эмоциональный. Большой родничок размером 1,5×1,5 см, не напряжен. Не сидела, могла сосать из рожка. Кожные покровы имели бледно-мраморный цвет, конечности прохладные. Губы цианотичного оттенка, сухие. На слизистой полости рта отмечались явления кандидоза. Подкожно-жировая клетчатка истончена. Пальпировались множественные лимфатические узлы. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры, смешанного характера, стонущее дыхание, зависела от оксигенации. Кашель был непродуктивный, приступообразный, на фоне которого отмечался цианоз лица. В легких при аускультации выслушивалось жесткое дыхание, большое количество мелкопузырчатых влажных хрипов. Частота дыхания составляла 74 в минуту, сатурация была неустойчивая — 84–90 %. Тоны сердца приглушены, сокращения ритмичные. Число сердечных сокращений составляло 190–200 ударов в минуту. Печень пальпировалась до гребня подвздошной кости. Диурез в норме. При поступлении масса составляла 4945 г., отмечался дефицит массы тела 54 %.

В течение всего пребывания в отделении анестезии и реанимации состояние оставалось очень тяжелым и имело отрицательную дина-

мику, которая проявлялась прогрессирующим сердечной и дыхательной недостаточности, неврологическими расстройствами, нарушениями газового состава крови, метаболическими расстройствами. Был сделан общий анализ крови: эритроциты — $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 103 г/л, ЦП — 0,8, гематокрит — 0,31, тромбоциты — $266 \times 10^9/л$, лейкоциты — $61,2 \times 10^9/л$, миелоциты — 1 %, палочкоядерые — 1 %, сегментоядерные — 21 %, лимфоциты — 58 %, моноциты — 11 %, эозинофилы — 8 %. Токсическая зернистость нейтрофилов (++) . Группа крови А(II) Rh+. Биохимический анализ крови: белок — 75,9 г/л, мочевины — 6,8 ммоль/л, АСТ — 62,2 ммоль/л, АЛТ — 34,4 ммоль/л, K^+ — 3,6 ммоль/л, Na^+ — 135,9 ммоль/л, Cl^- — 105,2 ммоль/л, Ca^{+2} — 1,95 ммоль/л. На обзорной рентгенограмме отмечались признаки двусторонней сливной бронхопневмонии, ателектаз верхней доли правого легкого. УЗИ исследование выявило увеличение печени, а также наличие диффузно расположенных узловых образований в паренхиме. 12.04.06 г. ребенок перестал усваивать питание. При осмотре кожные покровы были бледно-серые с цианотичным оттенком, конечности холодные, температура 38,6 °С, усилилась одышка, выраженное участие вспомогательной мускулатуры, частота дыхания составляла 84 в минуту, сатурация O_2 — 60 %. При аускультации выслушивались глухие тоны сердца, тахикардия. Число сердечных сокращений составляло 200 в минуту. Анализ мочи: соломенно-желтая, прозрачная, рН — кислая, удельный вес — 1019, белок — 0,066 г/л, сахар отсутствует, плоский эпителий — 3–4 в поле зрения, лейкоциты — 3–5 в поле зрения, цилиндры — 0–1 в поле зрения, бактерии (+). Была проведена консультация врачом консультативного диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД, который дал заключение: «ВИЧ-инфекция 3 стадия (по классификации ВОЗ). Генерализованная лимфоаденопатия, орофарингеальный кандидоз, отставание в физическом развитии, двусторонняя сливная бронхопневмония. Аллергический дерматит. ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения, Анемия неуточненной этиологии». В 8³⁰ была выполнена интубация трахеи, лаваж трахеобронхиального дерева и перевод на искусственную вентиляцию легких. В дальнейшем состояние имело тенденцию к декомпенсации. Сознание отсутствовало, отмечались реакции только на сильные болевые раздражители, рефлексы были глубоко угнетены. Реакция зрачков на свет сохранялась. Отмечалась высокая лихорадка — до 39,5 °С, несмотря на жаропонижающую терапию. Нарастала недостаточность кровообращения, при аускультации выслушивались глухие тоны сердца, тахикардия. Пульс был слабого наполне-

ния, конечности холодные, отечные. Имелась тенденция к метаболическому ацидозу. Диурез стимулировался. В 21³⁰ наступило терминальное состояние, были начаты реанимационные мероприятия, которые не принесли эффекта. Время констатации смерти 22¹⁵. Во время нахождения в стационаре пациентка получала лечение: талцеф, ванкомицин, бисептол, афлерган, флуконазол, дексаметазон, этамзилат, строфантин, АТФ, добутамин, интерферон, фуросемид, бикарбонат натрия, кислородотерапия, управляемое ИВЛ, комплексный респираторный уход.

Клинический диагноз, основной: «ВИЧ-инфекция 3-й степени, генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия, острый гнойный средний отит слева, орофарингеальный кандидоз, двусторонняя очагово-сливная бронхопневмония, задержка психомоторного развития, постнатальная гипотрофия 3 степени, анемия смешанного генеза». Осложнения: «Полиорганная недостаточность, дыхательная недостаточность 3 степени, острая почечная недостаточность, отек и набухание головного мозга».

Наружный осмотр тела: труп ребенка женского пола, правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледные с синюшно-багровыми пятнами на нижней поверхности туловища. Опорно-двигательный аппарат внешне не изменен. В правой подвздошной области катетер. Масса тела составляла 5580 г, рост 65 см.

При внутреннем исследовании: серозные оболочки гладкие, блестящие, мелкоточечные кровоизлияния под эпикардом и висцеральной плеврой. Органы дыхания сформированы правильно, слизистые серовато-розовые. Легкие серовато-красные, равномерно уплотнены во всех отделах, на разрезе с нечетко выраженными желтыми сливающимися очагами.

Сердце — $4,2 \times 5,9 \times 3,7$ см, толщина стенки левого желудочка — 0,7 см, правого — 0,2 см. Предсердия без каких-либо патологических изменений. Периметр устья аорты — 2,9 см, периметр устья легочной артерии — 2,8 см. Миокард на разрезе однородный, бледный. Эндокард и перикард гладкие. Клапаны гладкие, тонкие, полупрозрачные. Овальное окно и Боталов проток закрыты.

Пищевод проходим, слизистая белесоватая, складчатость продольная. Желудок сформирован правильно, слизистая сероватая. Петли кишечника сформированы правильно, слизистая серовато-розовая, содержимое соответствует отделам. Поджелудочная железа сероватая, дольчатая.

Ткань почек сероватая, полнокровие пирамид. Правый и левый мочеточник проходимы. Мочевой пузырь и уретра без патологических изменений. Матка и придатки правильно сформированы.

Надпочечники развитые, листовидной формы. Щитовидная железа сформирована.

Селезенка эластичная, пульпа фиолетовая, соскоба не дает, размерами 6,7×3,5 см. Увеличение подчелюстных, шейных, подмышечных, бифуркационных и брызжеечных лимфатических узлов. На разрезе серовато-розового цвета. Тимус серовато-розовый, состоит из двух долей.

Большой родничок — 1,8×1,8 см, кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка перламутрового цвета, мягкая мозговая оболочка отечная, полнокровная. Большие полушария отечные, слои дифференцируются. Мозжечок имеет древовидный рисунок. Ствол и продолговатый мозг обычного вида. Желудочковая система внешне не изменена. Позвоночник и спинной мозг нормального строения.

Масса почек составляла 76,5 г, мозга — 700,0 г, легких — 173,0 г, сердца — 40,5 г, печени — 456,5 г, селезенки — 19 г, тимуса — 7,5 г.

При гистологическом исследовании тимуса и лимфатических узлов: нормальная ткань на большом протяжении была замещена новообразованными тонкостенными и узкими сосудами. Сосуды выстланы набухшими и гиперхромными

эндотелиоцитами со скудной цитоплазмой. Между ними определялись плазматические клетки, веретенновидные элементы, эритроциты, отложения гемосидерина. Местами клетки опухоли были веретенновидные, расположены вокруг сосудов, формируя завитки и пучки, разделенные щелевидными пространствами. Клетки относительно монотипные, с оксифильной цитоплазмой. Митозы немногочисленные (редкие). Вытянутые ядра веретенообразных клеток умеренно полиморфны. Опухолевые разрастания были местами диффузно инфильтрированы лимфоцитами и плазматическими клетками (рисунок 1).

В селезенке определялись опухолевые очаги с наличием сосудистых пространств, заполненных эритроцитами, тонкостенные сосудистые полости, разделенные соединительнотканью прослойками. Ядра клеток гиперхромные. Определялись отложения в строме гемосидерина. Сосуды были выстланы набухшими и гиперхромными эндотелиоцитами со скудной цитоплазмой. Между ними в небольшом количестве выявлялись плазматические клетки, веретенновидные элементы, эритроциты и отложения гемосидерина (рисунок 2).

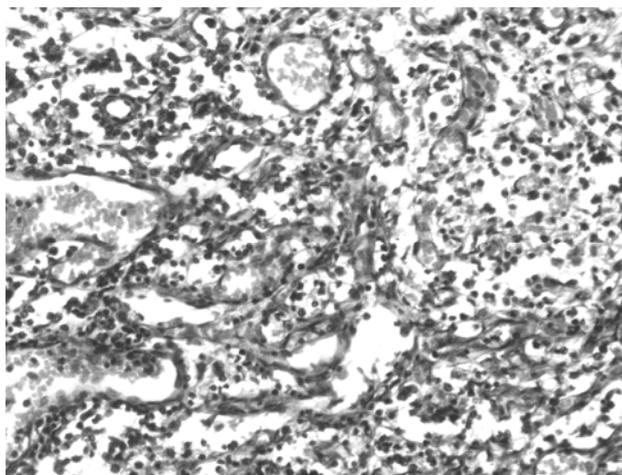


Рисунок 1 — Гистологическая картина саркомы Капоши в тимусе и лимфатических узлах. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 200×

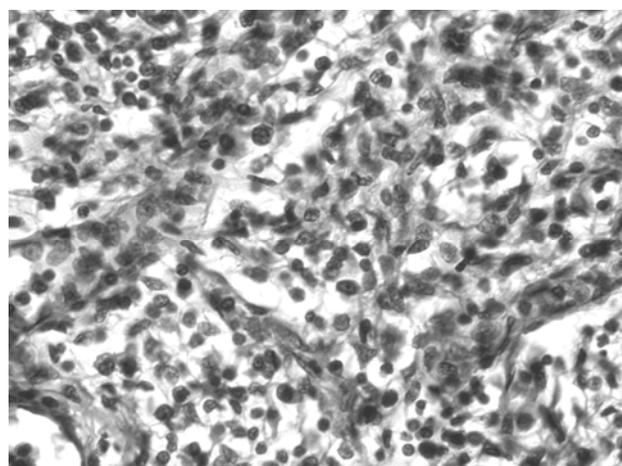


Рисунок 2 — Гистологическая картина саркомы Капоши в селезенке. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 400×

В легких при гистологическом исследовании наблюдалась картина сливной фибринозной пневмонии, очагами периброхиально расположенной ангиодиспластической ткани, в лимфатических узлах отмечалось утолщение интерстиция за счет гистиоплазмоцитарной инфильтрации, в просвете альвеол серозно-фибринозный экссудат, местами очаги некроза, в просветах бронхов слущенный бронхиальный эпителий.

В печени при микроскопии наблюдалась декомплексация печеночной ткани, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия, очажки некроза, встречались тельца Каунсельмена. Эндотелий сосудов был набухшим.

Гистологическая картина головного мозга характеризовалась выраженным спонгиозом белого вещества, в корковых и подкорковых ядрах наблюдалось набухание нейронов с явлениями хроматолизиса и кариолизиса. В оболочках мозга были видны околосоудистые плазмоцитарные и макрофагальные инфильтраты, заполнявшие Вирхов-Робеновские пространства. В коре вокруг сосудов также определялись макрофагальные инфильтраты. В просветах сосудов эритроцитарные и гиалиновые тромбы. Выраженный периваскулярный отек.

По результатам исследования был выставлен патологоанатомический диагноз. Основной: «Генерализованная вирусная инфекция, вызванная ВИЧ, с проявлениями в виде саркомы Капоши в лимфатических узлах, тимусе, селезенке. Вирусный менингоэнцефалит, гепатит».

Осложнения основного диагноза: «Двусторонняя сливная фибринозно-некротическая бронхопневмония, отек и набухание головного мозга».

Несмотря на то, что патологоанатомический диагноз совпал с клиническим по основному заболеванию, следует отметить, что саркома Капоши была выявлена только на аутопсии. Можно обосновано предположить, что немаловажную роль в танатогенезе данного случая сыграло поражение саркомой Капоши лимфатических узлов, тимуса и селезенки, предопределив недостаточный иммунный ответ на агрессию возбудителя и развитие отягчающей общее состояние анемии. Представленный случай интересен отсутствием кожных проявлений, характерных для саркомы Капоши, так как данная морфологическая картина наиболее часто встречается у детей, больных эндемической африканской саркомой Капоши, а также не менее редким поражением органа иммунной системы — тимуса [4, 5].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Молочков, А. В. Саркома Капоши / А. В. Молочков // Лечебное дело. — 2006. — № 3. — С. 3–12.
2. Itakura, H. A conception of Kaposi's sarcoma in pathology / H. Itakura // Tropical medicine. — 1993. — Vol. 35(1). — P. 35–41.
3. Райт, Т. Морфологическая диагностика заболеваний лимфатических узлов / Т. Райт, Н. Харрисон.
4. Kaposi's sarcoma: pathology and local epidemiology in Kenya / H. Itakura [et al.] // Tropical medicine. — 1986. — Vol. 28 (suppl.). — P. 3–8.
5. Histopathological study of sarcoma Kaposi's in JOS: a 16-year review / B. M. Mandong [et al.] // Annals of African Medicine. — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 174–176.

Поступила 01.10.2009

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».

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».