

# **ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ**



**PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY**

**№ 4 (6)  
2005**

**Редакционная коллегия**

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

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

**Редакционный совет:**

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

**Секретариат:** Н.С. Сидоренко, Е.В. Лашкевич

**Редакторы:** Т.А. Соколова, В.Г. Лайкова

**Компьютерная верстка:** С.Н. Козлович

**Переводчик:** Р.А. Карпов

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

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

**Адрес редакции:** 246000, г. Гомель, ул. Ланге 5, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии».  
Тел. 8(0232) 74-21-78, Fax: 74-98-31, E-mail: naukaggmu@tut.by

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

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

Подписано в печать 13.02.2006. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 16,04. Тираж 120 экз. Заказ № 24  
Отпечатано на ризографе в издательско-полиграфическом отделе  
Учреждения образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»

## СО Д Е Р Ж А Н И Е

## СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>А.А. Лызиков</b> Ангиогенные эффекты эндотелиальных прекурсоров .....	7
<b>Е.Л. Лашкевич</b> Эндокринная регуляция родовой деятельности .....	10
<b>Г.М. Бронская, Али М. Мубарак, О.Л. Палковский, В.П. Вдовиченко</b> Дигидропиридиновые антагонисты кальция III поколения в лечении артериальной гипертензии .....	17
<b>В.В. Силуянов</b> Применение медостатина при лечении дислипидемии у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа .....	25
<b>С.Л. Ачинович, Т.И. Пригожая, В.Э. Нитиш, О.А. Голубев, Э.А. Надыров, Э.В. Туманов</b> Клинико-анатомический анализ результатов аутопсий больных, умерших от рака молочной железы .....	29
<b>А.С. Карпицкий, С.В. Панько, Р.И. Боуфалик, Л.А. Никитюк, А.В. Рыжко, А.М. Шестюк</b> Видео-ассистированные операции в лечении заболеваний и травм органов грудной клетки .....	33
<b>В.Л. Кожар, Ю.В. Крылов, В.В. Голубцов, А.Ю. Крылов</b> Первично-множественный рак желудка .....	36
<b>М.М. Дятлов</b> Повреждение магистральных нервов таза .....	44
<b>Е.Г. Малаева</b> Портальная гипертензионная гастропатия .....	49
<b>А.П. Демчило, С.В. Жаворонок</b> Закономерности и клиническое значение аутоантител при хронической HCV-инфекции .....	54
<b>Е.Ю. Еремина, М.И. Литюшкина</b> Показатели кишечного пищеварения больных с осложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки .....	60
<b>Л.С. Ковальчук</b> Озонотерапия при ишемической болезни сердца .....	63
<b>Д.П. Саливончик</b> Влияние гипербарической оксигенации на липидный спектр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда в раннем и отдаленном периоде наблюдения .....	65
<b>Д.П. Саливончик</b> Эффективность воздействия гипербарической оксигенации на двухлетнюю выживаемость и частоту развития повторного инфаркта миокарда .....	70
<b>Б.Б. Осипов, В.А. Осипов</b> Микрофлора брюшной полости у больных острым и хроническим холециститом .....	75

**Д.А. Кузам**

Нарушения глюкокортикоидной функции коры надпочечников при раке  
головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой..... 82

**Сидо Адель Аюб**

Исследование возрастных и половых особенностей содержания липопротеинов  
в сыворотке крови людей ..... 86

**И.М. Сквиря**

Влияние рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода  
на показатель качества жизни у лиц с алкогольной зависимостью ..... 89

**М.Н. Стародубцева, С.Н. Черенкевич**

Окислительный взрыв в эритроцитах под воздействием системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ »..... 94

**А.П. Шмаков, А.Э. Питкевич, А.А. Янушкевич, Н.Н. Зуев**

Взгляд на особенности медицинского образования в современных условиях ..... 99

## МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

**Е.М. Кадукова**

Морфофункциональное состояние популяции альвеолярных макрофагов мышей  
при сочетанном воздействии антропогенных факторов разной природы..... 101

**Д.Г. Сташкевич, В.А. Сюсюкин, Л.М. Лобанок, А.Д. Наумов**

Влияние ионизирующих излучений различной мощности на формирование  
гипотензивной реакции, вызванной карбахолом..... 107

## ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Т.С. Исютина-Федоткова**

Гигиеническая оценка фактического питания студентов-медиков..... 111

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Д.К. Тесаков, Е.Д. Белоенко, М.Г. Киселев, Г.А. Есьман,****А.Н. Мазуренко, В.Л. Габец**

Медицинский ортопедический тренажер «Аппарат для мобилизационной  
коррекции позвоночника»..... 118

**В.И. Николаев**

Трибология искусственных суставов ..... 123

**Ю.Г. Походня, Т.А. Скрягина, А.Г. Лапко**

Преимущества периплазматической экспрессии и «кассетного» мутагенеза  
в технологии рекомбинантных белков..... 131

C O N T E N T

CLINICAL MEDICINE

<b>A.A. Lyzikov</b> Angiogenic effects of endothelial precursors.....	7
<b>E.L. Lashkevich</b> Endocrine regulation of birth activity .....	10
<b>G.M. Bronskaya, Ali M. Moubarak, O.L. Palkovsky, V.P. Vdovichenko</b> Dihydropyridine calcium antagonists of III generation in treatment of arterial hypertension .....	17
<b>V.V. Siluyanov</b> The use of medostatin at dyslipidemia treatment in patients with arterial hypertension combined with sugar diabetes of type 2 .....	25
<b>S.L. Achinovich, T.I. Prigojaja, V.I. Nitish, O.A. Golubev, E.A. Nadirov, E.V. Tumanov</b> The clinical and anatomic analysis of the autopsy's results the patients died of the breast cancer.....	29
<b>A.S. Karpitzky, S.V. Panko, R.I. Boufalik, L.A. Nikitiuk, A.V. Ryzhko, A.M. Shestiuk</b> Video assisted thoracic surgery for treatment of thoracic trauma and lung tumors: review of clinical treats .....	33
<b>V.L. Kozhar, Yu.V. Krylov, V.V. Golubtzov, A.Yu.Krylov</b> Primary multiple carcinoma of stomach .....	36
<b>M.M. Dyatlov</b> Affection of great nerves of pelvis (literature review) .....	44
<b>E.G. Malaeva</b> Portal hypertensive gastropathy (literature review) .....	49
<b>A.P. Demtchilo, S.V. Zhavoronok</b> Regularities and clinical significance of autoantibodies in chronic HCV-infection.....	54
<b>E.Yu. Eremina, M.I. Litushkina</b> Intestinal digestion patterns in complicated duodenal ulcer patients.....	60
<b>L.S. Kovalchuk</b> Ozonotherapy at coronary heart disease.....	63
<b>D.P. Salivonchik</b> Influence of hyperbaric oxygenation on lipid range of patients who suffered from acute myocardial infarction, in earlier and remote follow-up .....	65
<b>D.P. Salivonchik</b> Influence of hyperbaric oxygenation therapy on the rate of recurrent miocardial infarction .....	70
<b>B.B. Osipov, V.A. Osipov</b> Microflora of a abdominal cavity of patients with a acute and chronic cholecystitis.....	75
<b>D.A. Kuzam</b> Glucocorticoid function disorders of adrenal glands cortex under pancreas head cancer complicated by obstructive jaundice.....	82

<b>Sido Adel Ayuob</b>	
Research of age and sexual features of lipoproteins level in human blood serum.....	86
<b>I.M. Skvira</b>	
The release influence of the situations dangerous clinical during the remission period of the indicator of the individual's dependent on alcohol quality of life.....	89
<b>M.N. Starodubtseva, S.N. Cherenkevich</b>	
Oxidative burst in red blood cells under the action of « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » system.....	94
<b>A.P. Shmakov, A.E. Pitkevich, A.A. Yanushkevich, N.N. Zuev</b>	
The vision of features of the medical education in modern conditions .....	99

### MEDICAL ASPECTS OF CHERNOBYL CATASTROPHY

<b>E.M. Kadukova</b>	
Morphofunctional condition of alveolar macrophages population under combined influence of different nature antropogenic factors .....	101
<b>D.G. Stashkevich, V.A. Siusiukin, L.M. Lobanok, A.D. Naumov</b>	
Influence of ionizing radiations of various power on formation of hypertensive reaction caused by carbacholinum .....	107

### PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE

<b>T.S. Isiytina-Fedotkova</b>	
Hygienic assessment of actual nutrition of medical students.....	111

### NEW TECHNOLOGIES

<b>D.K. Tesakov, E.D. Beloenko, M.G. Kiselev, G.A. Esman, A.N. Mazyrenko, V.L. Gabets</b>	
Medical orthopedic simulator «Apparatus for mobilization correction spinal column» .....	118
<b>V.I. Nikolaev</b>	
Artificial joints tribology.....	123
<b>Y.G. Pohodnya, T.A. Skrahina, A.G. Lapko</b>	
Advantages of periplasmatic expression and «cassette» mutagenesis of recombinant proteins technology .....	131

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### АНГИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРЕКУРСОРОВ

А.А. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет

Большие успехи, достигнутые в области терапевтического неоангиогенеза, привлекают внимание все большего числа исследователей. В статье рассмотрены основные фенотипические характеристики и ангиогенные эффекты клеток — предшественников эндотелиоцитов.

Ключевые слова: терапевтический неоангиогенез, клетки — предшественники эндотелиоцитов, фенотипические характеристики, ангиогенные эффекты.

### ANGIOGENIC EFFECTS OF ENDOTHELIAL PRECURSORS

A.A. Lyzikov

Gomel State Medical University

Great advances recently achieved in field of therapeutic angiogenesis attract attention of researchers. Basic phenotypical characteristics and angiogenic effects of endothelial precursors are described in the article.

Key words: therapeutic angiogenesis, endothelial precursors, phenotypical characteristics, angiogenic effects.

Несмотря на впечатляющие успехи сосудистой хирургии, все еще остается большая группа больных с критической ишемией нижних конечностей, у которых отсутствуют условия для проведения реконструктивных операций. Еще недавно такие больные были обречены на различного уровня ампутацию конечности и последующую глубокую инвалидность. Однако большие достижения в области индукции неоангиогенеза при помощи стволовых клеток — предшественников эндотелиоцитов резко повышают шансы на выживаемость конечности и привлекают внимание все большего числа исследователей.

#### **Эндоthелиальные прекурсоры (ЭП) и формирование сосудистых структур в эмбриогенезе**

Для развития успешных методов индукции неоваскуляризации во взрослом организме необходимо понимание процесса формирования сосудистых сетей во время эмбриогенеза. В пренатальном периоде гемангиобласты, происходящие из

вентральной аорты человека, дают начало клеточным элементам, лежащим в основе как ангиогенеза и формирования примитивных капиллярных сетей, так и гематопоеза [1, 2]. В дополнение к маркерам гематопэтической линии эмбриональные гемангиобласты характеризуются экспрессией рецептора 2 к фактору роста сосудистых эндотелиальных клеток (VEGFR-2) и обладают высоким пролиферативным потенциалом к формированию колоний бластов в ответ на воздействие фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [3, 4, 5, 6]. В ответ на регулирующее влияние различных факторов транскрипции и дифференциации эмбриональные гемангиобласты (ЭГ) образуются, мигрируют и дифференцируются в клетки эндотелиальной линии, создавая примитивную сосудистую сеть. Дифференциация ЭГ в плюрипотентные стволовые клетки и в ЭП связана с ко-экспрессией фактора транскрипции GATA-2, поскольку GATA-2 отрицательные эмбриональные стволовые клетки полностью блокированы в

дефинитивном гематопозе и участвуют в образовании фетальной печени и костного мозга [7]. Более того, ранние предшественники гематопозитической и эндотелиоцитарной линий, выделяясь из эмбрионального вентрального эндотелия, экспрессируют VEGF рецепторы, GATA-2 и  $\alpha$ -интегрины [8]. Вследствие капиллярной формации вновь образованные первичные сосуды рассеиваются, суживаются, подвергаются ремоделированию и регрессии под влиянием VEGF, ангиопоэтинов и других факторов в процессе, называемом ангиогенезом. Финальным компонентом, необходимым для формирования зрелой капиллярной сети в процессе эмбрионального органогенеза, является вовлечение клеток мезенхимальной линии для формирования поддерживающих структур, таких как гладкомышечные клетки и перicytes.

#### **ЭП во взрослом костном мозге и постнатальном ангиогенезе**

Isner и соавт. в интригующем сообщении несколько лет назад продемонстрировали, что клетки-ЭП при определенных обстоятельствах могут быть идентифицированы в периферическом кровообращении, то есть при особых обстоятельствах *in vitro* может быть индуцирована дифференцировка таких клеток в эндотелиоциты и они могут быть интегрированы в стенки существующих сосудистых структур в ишемизированных тканях [9].

Эти данные расходятся с многочисленными исследованиями с использованием различных экспериментальных моделей периферической ишемии, которые демонстрировали потенциальную способность выделенных из костного мозга элементов индуцировать неоваскуляризацию в тканях, находящихся в условиях ишемии [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Хотя в этих исследованиях не была достоверно определена природа выделенных из костного мозга ЭП, тем не менее такие сообщения показали потенциальную важность данного источника ЭП, который может быть полезным в индукции роста коллатерального сосудистого русла в ишемизированных тканях, определив сущность данного процесса как терапевтический ангиогенез.

#### **Фенотипическая характеристика ЭП в костном мозге взрослого человека**

В последние годы было проведено фенотипирование ЭП костного мозга взрос-

лого человека [16]. При помощи экспериментальных моделей *in vivo* и *in vitro* стала возможной точная идентификация характеристик поверхности и биологических характеристик ЭП клеток, выделенных из костного мозга. Вслед за введением фактора стимуляции гранулоцитарных колоний (ФСГК) (G-CSF) производилось изъятие мобилизованных мононуклеарных клеток (МНК) и отделение CD34+ клеток при помощи анти-CD34+моноклональных магнитных антител. Из CD34+ клеток 90–95% также экспрессировали маркер гематопозитической линии CD45, 60–80% экспрессировали рецептор фактора стволовых клеток CD117 и менее 1% — маркер моноцитарно-макрофагальной линии CD14. Среди CD34+CD117+ клеток экспрессия CD117 была тусклой в 75–85% и яркой — в 15–25%. Как CD34+ CD117 *тусклые*, так и CD34+CD117 *яркие* популяции содержали клетки эндотелиальной линии, что определяли по экспрессии рецептора фактора роста сосудистого эндотелия VEGFR-2. Высокая плотность экспрессии VEGFR-2 определялась в 20–30% CD117 *тусклых* клеток и низкая — в 10–15% CD117 *ярких* клеток. При квадратично-параметрическом анализе VEGFR-2+ клетки в CD34+CD117 *тусклые* популяции проявили фенотипические характеристики сосудистого эндотелия, включая высокий уровень экспрессии Tie-2, eсNOC, фактора фон Виллебранд, E-селектина (CD62E), и CD54. Напротив, VEGFR-2+ клетки в CD34+CD117 *яркие* популяции проявили фенотипические характеристики ЭП, включая ко-экспрессию Tie-2, также как AC133, но не маркеров зрелого эндотелия, таких как eсNOC, фактора фон Виллебранд, E-селектина (CD62E), и CD54. Эти клетки дополнительно определялись как экспрессирующие белковые характеристики примитивных гемангиобластов, свойственных для эмбриогенеза, включая факторы транскрипции GATA-2 и GATA-3. Внутриклеточное окрашивание CD34+ клеток, сортированных по признаку CD117 яркой или тусклой экспрессии, показало, что уровни протеина GATA-2, определяемых при среднеканальной флуоресценции, были приблизительно на 25% выше в CD34+CD117 *яркие*, чем в CD34+CD117 *тусклые* популяции.



Этот постулат был подтвержден количественным анализом мРНК, причем уровень GATA-2 мРНК оказался на 58% выше в CD34+клетках, ярко экспрессирующих CD117, по сравнению с клетками, тускло экспрессирующими CD117. Поскольку поверхностная экспрессия VEGFR-2, Tie-2, и AC133 также определялась в группе CD117 тусклых клеток, которые проявляли низкие уровни активности GATA-2 мРНК и протеина, был сделан вывод, что фенотип эмбриональных костномозговых ангиобластов требует наличия яркой поверхностной экспрессии CD117 и клеточной активности GATA-2 в дополнение к экспрессии VEGFR-2, Tie-2, и AC133.

### **Пролиферация ангиобластов человека в ответ на фактор роста сосудистого эндотелия и дифференцировка в эндотелиоциты**

Поскольку в экспериментах частота встречаемости предшественников эндотелиоцитов оказалась повышенной как при воздействии VEGF [17], так и при региональной ишемии [9, 10, 11, 12], впоследствии были изучены пролиферативные ответы фенотипических детерминированных ангиобластов на воздействие VEGF и факторов ишемической плазмы. CD117 *яркие* GATA-2 *высокие* ангиобласты проявили значительно более высокие пролиферативные ответы по сравнению с CD117 *тусклыми* GATA-2 *низкими* клетками костного мозга одного донора при культивировании в течение 96 часов либо с VEGF, либо с факторами ишемической плазмы. Расширенная популяция ангиобластов, содержащая большие бластные клетки, определяется по прямолинейному выбросу, которая продолжает экспрессировать незрелые маркеры, включая GATA-2, GATA-3 и CD117 *яркие*, но не маркеры зрелых эндотелиоцитов, включая eNOS, E-селектина, демонстрируя бластную пролиферацию без дифференцировки в условиях данной культуры. Однако культивирование фибронектина в среде эндотелиального роста приводит к чрезмерному развитию монослоев с эндотелиальной морфологией, функциональными и фенотипическими свойствами, характерными для эндотелиоцитов, включая стандартный захват ацетилированных липопротеинов низкой плотности и ко-экспрессию CD34, фактора VIII и eNOS.

Таким образом, введение взрослым людям фактора стимуляции гранулоцитарных колоний (ФСГК) (G-CSF) мобилизует в периферическом русле происходящую из костного мозга популяцию с фенотипическими и функциональными характеристиками эмбриональных ангиобластов, которые определяются по специфическому фенотипу поверхности, высоким пролиферативным ответом к VEGF и цитокинам ишемической плазмы и способностью дифференцировки в эндотелиальные клетки при культивировании в среде, обогащенной факторами роста эндотелия.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Tavian M., Coulombel L., Luton D. et al. Aorta-associated CD34 hematopoietic cells in the early human embryo // *Blood*. — 1996. — Vol. 87. — P. 67–72.
2. Jaffredo T., Gautier R., Eichmann A., Dieterlen-lievre F. Intraaortic hemopoietic cells are derived from endothelial cells during ontogeny // *Development*. — 1998. — Vol. 125. — P. 4575–4583.
3. Kennedy M., Firpo M., Choi K. et al. A common precursor for primitive erythropoiesis and definitive haematopoiesis // *Nature*. — 1997. — Vol. 386. — P. 488–493.
4. Choi K., Kennedy M., Kazarov A. et al. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells // *Development*. — 1998. — Vol. 125. — P. 725–732.
5. Elefanty AG., Robb L., Birner R., Begley CG. Hematopoietic-specific genes are not induced during in vitro differentiation of scl-null embryonic stem cells // *Blood*. — 1997. — Vol. 90. — P. 1435–1447.
6. Labastie M. C., Cortes F., Romeo P.-H. et al. Molecular Identity of hematopoietic precursor cells emerging in the human embryo // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 3624–3635.
7. Tial F.Y., Keller Q. An early hematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2 // *Nature*. — 1994. — Vol. 371. — P. 221–225.
8. Ogawa M., Kizumoto M., Nishikawa S. et al. Expression of alpha4-integrin defines the earliest precursor of hematopoietic cell lineage diverged from endothelial cells // *Blood*. — 1999. — Vol. 93. — P. 1168–1177.
9. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor for endothelial angiogenesis // *Science*. — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.
10. Folkman J. Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 108–110.
11. Takahashi T., Kalka C., Masuda H. et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization // *Nat Med*. — 1999. — № 5. — P. 434–438.

12. *Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al.* Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.
13. *Rafii S., Shapiro F., Rimarachin J. et al.* Isolation and characterization of human bone marrow microvascular endothelial cells: hematopoietic progenitor cell adhesion // *Blood*. — 1994. — Vol. 84. — P. 10–19.
14. *Shi Q., Rafii S., Wu MH-D. et al.* Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 362–367.
15. *Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A., Hebbel R.P.* Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood // *J Clin Invest*. — 2000. — Vol. 105. — P. 71–77.
16. *Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J. et al.* Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function // *Nat Med*. — 2001. — № 7. — P. 430–436.
17. *Asahara T., Takahashi T., Masuda H. et al.* VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *EMBO J*. — 1999. — № 18. — P. 3964–3972.

Поступила 05.12.2005

УДК 618.4: 616.43

## ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Е.Л. Лашкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современных представлений об эндокринных изменениях, происходящих в организме женщины при преждевременных родах. Показана роль кортизола, половых гормонов, окситоцина, простагландинов, а также различных маточных рецепторов в развитии родовой деятельности.

Ключевые слова: преждевременные роды, эндокринная система, кортизол, эстрогены, прогестерон, окситоцин, простагландины.

## ENDOCRINE REGULATION OF BIRTH ACTIVITY

E.L. Lashkevich

Gomel State Medical University

The article reviews the recent concepts about endocrine changes occurring in the women's body during the premature birth. There are illustrated the role of cortifan, reproductive hormones, oxytocine, prostaglandines and different uterus' receptions in defelopement of birth activity.

Key words: premature birth, endocrine system, cortifan, oestrogens, progesterone, oxytocine, prostaglandines.

В последние годы широко изучается влияние эндокринной системы на развитие родовой деятельности. Во время беременности преобладает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, что блокирует сократительную деятельность матки даже при воздействии утеротонических средств (ацетилхолина, окситоцина, простагландинов). В процессе возникновения и развития родовой деятельности наблюдаются резкие колебания функциональной активности отделов вегетативной нервной си-

стемы, однако преобладает тонус парасимпатической нервной системы с выделением в гуморальную среду ацетилхолина. Местное действие ацетилхолина обусловлено деполаризацией и повышением возбудимости клеточной мембраны, усилением трансмембранного перехода ионов натрия, калия и кальция, освобождением кальция из клеточного депо, т.е. электро- и фармакомеханическими влияниями. В опытах было определено, что ацетилхолин достоверно активизирует сократительную активность матки [9].

На моторную функцию матки также оказывают значительное влияние медиаторные рецепторы ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, серотонино-, м-холино-, гистамино-, окситоцино-, простагландино- и кининорецепторы) и рецепторы к гормонам (эстрогено-, прогестероно- и кортикостероидорецепторы). Через них осуществляется гуморальная и нервная регуляция сократительной деятельности матки, и они, при определенных условиях, обеспечивают к концу беременности повышение возбудимости мышцы матки, вызывают и поддерживают ее моторную функцию [5]. К этим условиям относятся: высокий энергетический баланс гладкой мускулатуры матки, достаточный уровень утеротонических средств (ацетилхолин, катехоламины, окситоцин, простагландины, серотонин, гистамин, кинины и др.), наличие в организме ферментов, обеспечивающих синтез и разрушение медиаторов, степень чувствительности рецепторов и соответствующий гормональный фон.

В состоянии возбуждения только  $\beta$ -адренорецепторы способствуют прекращению сократительной деятельности матки, остальные медиаторные рецепторы стимулируют ее моторную функцию [23]. Снижение  $\beta$ -адренореактивности является одним из необходимых условий для развития родовой деятельности. В крови и околоплодных водах был обнаружен эндогенный сенсибилизатор  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), в присутствии которого  $\beta$ -адренореактивность миометрия возрастает в 10–1000 раз, а после его удаления быстро возвращается к исходному уровню [25]. Подобным эффектом обладают 3 аминокислоты — гистидин, триптофан и тирозин [20]. В то же время обнаружено, что околоплодные воды могут повышать  $\beta$ -адренореактивность миометрия не только за счет наличия в них ЭСБАР, но и за счет аденомодулятора косвенного действия, эффект которого проявляется в результате длительного (не менее 80–90 минут) контакта околоплодных вод с миометрием и сохраняется значительно дольше, чем при действии аденомодуляторов прямого действия. Предполагается, что механизм действия этого фактора связан с активацией синтеза  $\beta$ -адренорецепторов [25]. Глюкокортикоиды, трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин ( $T_4$ ) способны повышать (за счет экспрессии соответствующих

генов) синтез  $\beta$ -адренорецепторов в ткани легкого и нейронах головного мозга крыс. В исследованиях Сазанова А.В. и соавт. (2001) было обнаружено, что  $T_4$  способен участвовать и в регуляции  $\beta$ -адренореактивности миометрия крыс, что позволяет предположить о возможности  $T_4$  активировать синтез  $\beta$ -адренорецепторов миоцитов матки женщин.

В последние годы много внимания уделяется плацентарному кортикотропин-рилизинг-гормону (CRH). CRH в плазме связан с CRH-связывающим протеином, уровень которого остается постоянным до последних недель беременности, затем его количество резко снижается, и в связи с этим значительно увеличивается уровень CRH. У плода CRH стимулирует уровень АКТГ и через него вносит свой вклад в стероидогенез. Считается, что CRH способствует возникновению родовой деятельности. Рецепторы к CRH присутствуют в миометрии, но по механизму действия CRH должен вызывать не сокращения, а релаксацию миометрия, так как CRH увеличивает цАМФ. Полагают, что в миометрии изменяется изоформа рецепторов CRH или фенотип связывающего протеина, а это через стимуляцию фосфолипазы может увеличивать уровень внутриклеточного кальция и провоцировать сократительную деятельность миометрия [21].

По мере прогрессирования беременности происходит постепенное увеличение концентрации кортизола в крови [4, 18]. С наступлением родовой деятельности имеет место активация коры надпочечников матери. По данным Дуды Вит. И., наблюдается повышение содержания кортизола от  $953,3 \pm 188,83$  нмоль/л за 7 суток до родов до  $2942,1 \pm 205,17$  нмоль/л в первом периоде родов [8]. Кортизол является одним из ключевых гормонов, участвующих в адаптационных процессах, и очень близок по химическому строению к половым гормонам. При увеличении его концентрации по механизму конкурентного связывания со специфическими рецепторами замедляется синтез тестостерона и прогестерона, которые во многом определяют сохранение беременности [15]. Поступающий в кровообращение кортизол связывается  $\alpha_2$ -глобулином (кортикостероидсвязывающий глобулин или транскортин). Более 95% кортизола крови

связано с транскортином. В период беременности количество транскортина увеличивается и, естественно, возрастает количество кортизола, связанного с белками, в связи с чем скорость его разрушения уменьшается [2].

Кортизол активирует фермент фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу (ФНМТ), за счет чего увеличивается доля адреналина, высвобождающегося плодом [17]. Адреналин осуществляет подготовку легких к функции дыхания, стимулируя высвобождение накопленного в пневмоцитах типа II сурфактанта. Он угнетает секрецию жидкости легкими плода и ускоряет реабсорбцию жидкости из легких, тем самым увеличивая их эластичность, также способствует мобилизации глюкозы, предотвращая развитие неонатальной гипогликемии.

В передней доле гипофиза плода на поздних сроках беременности происходят процессы созревания АКТГ с переходом от секреции «фрагментов» АКТГ, сходных с  $\alpha$ -меланотропином ( $\alpha$ -МСГ) и кортикотропиноподобным пептидом средней доли гипофиза, к «настоящему» АКТГ. Существуют данные о том, что преждевременные роды связаны с преждевременным созреванием мозга плода и, следовательно, с возможным его ранним трофическим воздействием на надпочечники. Предполагается, что источником трофической стимуляции надпочечников плода может служить и пролактин; взаимодействуя с простагландином  $E_2$  ( $Pg E_2$ ), он играет определенную роль в механизме развития преждевременных родов [19].

О влиянии гормонов щитовидной железы на родовую деятельность существует несколько взглядов. Так, Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е. (1999) пишут, что во время родов содержание ТТГ в крови матери возрастает в 10 раз по сравнению с нормой, одновременно с возрастанием уровня этого гормона в крови плода. В тоже время Дуда Вит. И. и Титченко Л.И. с соавт. [7, 24] придерживаются мнения, что в динамике перед родами функциональная активность щитовидной железы не претерпевает каких-либо существенных изменений.

В общем, пусковые механизмы начала родов связаны с процессом созревания плода. При достижении достаточной степени зрелости плод во взаимодействии с

матерью способствует началу процесса собственного рождения. Преждевременные роды, стимулирование родов до завершения полного созревания плода представляют собой отклонение от нормальных процессов, которые поддерживают состояние покоя матки в течение всего срока беременности. Хотя отдельные биохимические процессы, происходящие при преждевременных родах (например, повышение биосинтеза простагландинов, синхронизация и усиление сократимости миометрия), могут быть аналогичными тем, которые происходят во время нормальных родов, соответствующие им пусковые механизмы могут быть совершенно различными.

Виктор В.Х.Ю. и соавт. (1991) выделяют следующие предполагаемые пусковые механизмы, способствующие началу родов:

1) повышенная секреция дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) — субстрата для продуцирования плацентарного эстрогена, секретируемого надпочечниками плода и матери;

2) смещение баланса между степенью эстрогенного и прогестагенного воздействия на матку в сторону усиления влияния эстрогенов;

3) увеличение высвобождения окситоцина (плодного и/или материнского);

4) увеличение числа рецепторов окситоцина в миометрии и отпадающей оболочке матки;

5) уменьшение продуцирования ингибиторов биосинтеза простагландинов;

6) повышение биосинтеза простагландинов в матке.

#### **Соотношение эстроген-прогестерон**

При беременности образуется большое количество эстрогенов, которые синтезируются гормональным комплексом «плацента-плод». Большая часть андрогенных предшественников, необходимых для синтеза эстрогенов, продуцируется в коре надпочечников плода из прегненолона. Последний превращается в дегидроэпиандростерон и частично поступает в плаценту, частично — в ткани плода, а оттуда в плаценту, где идут превращения, в основном, в эстриол. Поэтому в крови беременных 90% эстриола плодового происхождения и лишь 10% образуется из эстрогена и эстрадиола, секретируемых яичниками матери. Эстриол является основным эстроге-

ном при беременности. Он обладает низкой активностью, но в виду того, что выделяется в очень больших количествах, его действие значительно больше других эстрогенов [21].

Уровень эстриола и эстрадиола во время беременности в сотни раз выше, чем вне беременности. При нормально протекающей беременности их продукция повышается в соответствии со сроком беременности и ростом плода. Увеличивающаяся концентрация эстрогенов обеспечивает рост и развитие матки, повышение энергетического обмена, регуляцию биохимических процессов в миометрии, накопление гликогена и АТФ, необходимых для развития плода [13]. К концу беременности, по данным Дуды Вит. И. (2002), отмечается тенденция к снижению уровней эстрогенных соединений в суммарном плане, причем уменьшение количества эстриола выражено в большей степени, чем эстрадиола, но в то же самое время содержание эстрадиола не увеличивается. Соотношение эстрадиол / эстриол также уменьшается [7].

Стимулирующее действие эстрогенов на биосинтез простагландинов осуществляется, по-видимому, несколькими путями. Во-первых, путем воздействия на рецепторы окситоцина, приводящего к увеличению чувствительности миометрия и отпадающей оболочки к существующему в циркулирующей крови содержанию окситоцина. Повышенная чувствительность матки к окситоцину стимулирует сокращение миометрия и биосинтез простагландинов отпадающей оболочкой и миометрием. Во-вторых, эстрогены стимулируют активность фосфолипаз, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся обязательным предшественником простагландинов [16]. В-третьих, эстрогены активируют синтез белков, актомиозина, способствуют накоплению гликогена и фосфорных соединений, повышают АТФ-азную активность актомиозина и его чувствительность к ионам кальция, что является основой сократительной функции миометрия [5].

Прогестерон является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и плаценте [1]. Основное количество прогестерона образуется в плаценте из холестерина матери. Большая часть продуцируемого плацентой прогестерона поступает в материнский

кровоток, к плоду попадает всего 1/4–1/5 его часть [13]. В сыворотке крови прогестерон связывается транскортином, который переносит глюкокортикоиды [2]. В отличие от эстрогенов, продукция прогестерона не зависит от предшественников, маточно-плацентарной перфузии, от состояния плода. Вклад плода в синтез прогестерона незначителен. В децидуальной и плодных оболочках также синтезируется и метаболизируется прогестерон. Предшественником прогестерона в этом синтезе является прегненолон-сульфат. Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода [21]. Прогестерон, воздействуя на децидуальную оболочку матки, гиперполяризуя эндометрий, тормозит сократительную активность матки, что обеспечивает пролонгирование беременности [3].

Уровень прогестерона в течение всей беременности возрастает во много раз и к концу беременности превышает исходный в 10–20 раз, но непосредственно перед родами несколько снижается [7]. Прогестерон оказывает угнетающее действие на биосинтез простагландинов в матке путем стимулирования продуцирования протеинов, ингибирующих фосфолипазу в клетках эндометрия. Также полагают, что прогестерон оказывает действие на гипоталамо-гипофизарную систему, подавляя секрецию окситоцина [11].

Большую роль в возникновении родовой деятельности играют соотношения между эстрогенами и прогестероном. Чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам [26]. Изменение соотношения между эстрогенами и прогестагенами должно быть опосредовано на клеточном или локальном уровнях. Локальное изъятие прогестерона можно представить себе в виде или снижения продуцирования прогестерона, повышенного метаболизма прогестерона, или же в виде ослабления действия прогестерона, опосредуемого или через уменьшение плотности рецепторов прогестерона, или через продуцирование прогестерон-связывающего протеина, инактивирующего стероиды.

При преждевременных родах определяются самые различные концентрации прогестерона и эстрогенов в плазме крови,

от низкого уровня прогестерона в сочетании с нормальным уровнем эстрадиола или нормального уровня прогестерона при высоком содержании эстрадиола до низкого уровня как прогестерона, так и эстрадиола [19]. Хотя Дуда Вит. И. (2001) считает, что в инициации родовой деятельности важное значение имеет снижение уровней эстриола, прогестерона и относительное повышение на этом фоне количества эстрадиола. Эти изменения, возможно, обусловлены инволютивными особенностями фетоплацентарной системы.

При поздних сроках беременности в плодных оболочках также обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка, так что незадолго до родов, возможно, происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови [19].

### **Окситоцин**

Окситоцин секретируется нервными клетками супраоптического, паравентрикулярного и супрахиазматического ядер гипоталамуса. Синтезированный гормон транспортируется по аксонам нейрогипофизарного пучка в заднюю долю гипофиза, где он резервируется «про запас» [2].

Окситоцин, как материнского, так и плодного происхождения, способствует возникновению родовой деятельности. Концентрация материнского окситоцина постепенно повышается в течение беременности, однако не происходит ее заметного увеличения перед родами. Ряд авторов [17, 19] считают маловероятным, что окситоцин материнского происхождения может стимулировать начало родов. На протяжении двух первых триместров беременности матка остается относительно нечувствительной к окситоцину. И только в третьем триместре, когда плотность рецепторов окситоцина увеличивается в ответ на повышение концентрации эстрогенов в циркулирующей крови, вливание окситоцина усиливает сократимость миометрия и биосинтез простагландинов в матке. Окситоцин индуцирует родовую деятельность путём резкого усиления притока  $Ca^{2+}$  в цитозоль гладких мышечных клеток в результате активации  $Ca^{2+}$ -каналов [10]. Таким образом, биологическое действие циркулирующего в крови окситоцина резко возрастает по мере приближения срока ро-

дов. Так как матка становится чувствительной к действию окситоцина в поздние сроки беременности, то небольшое увеличение локальной концентрации окситоцина в плаценте может оказаться достаточным для стимулирования целого каскада событий, которые приведут к началу родов.

Плод сам по себе может способствовать наступлению спонтанной родовой деятельности у матери, высвобождая окситоцин из своего нейрогипофиза. При изучении роли окситоцина плода необходимо учитывать следующие варианты функциональной активности фетального гипоталамуса:

*1. Состояние гипофункции или отсутствие секреции.*

Наблюдается при анэнцефалии. Известно, что роды при анэнцефалии редко наступают в срок. В исследованиях Кобозевой Н.В., Рассохина А.В. (1984) установлено, что большая часть женщин при анэнцефалии плода (41%) родоразрешилась преждевременно. Хотя Чернуха Е.А. (1991) указывает, что при данной патологии чаще наблюдается перенашивание беременности.

*2. Состояние нормальной функции.*

В течение беременности выработка окситоцина происходит волнообразно. Нейросекрет начинает вырабатываться в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах на 11–13 неделе беременности, поэтому до этого времени преждевременное ее прерывание не может быть связано с окситоцином плода. Периодами максимальной секреторной активности фетальной гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГТНС) являются — 20–24, 32–34 и 37–40 недель беременности, причем наивысший пик секреции обнаруживается в 37–40 недель. Учитывая эти данные, сроки 20–24 и 32–34 недели следует считать критическими для преждевременного прерывания беременности [6].

*3. Состояние гиперфункции.*

Повышение функциональной активности ГТНС плода происходит при таких осложнениях беременности, как гестоз, многоплодие и т.д. Усиление секреции фетального окситоцина в данных случаях является следствием универсального характера ответа ГТНС плода на действие патологических факторов. Активизация функции нейрогипофиза выражается значи-

тельным уменьшением содержания нейросекрета во всех отделах железы [12].

Таким образом, роль окситоцина плода в наступлении родовой деятельности может быть как непосредственной — поступление гормона в кровотоки матери, что вызывает сокращения матки, а также способствует увеличению биосинтеза простагландинов в ней, так и косвенной — усиленная выработка окситоцина вызывает задержку жидкости в организме, что приводит к снижению общего количества околоплодных вод в конце беременности, а это имеет определенное значение в инициации родов.

#### **Ингибиторы синтеза простагландинов**

Арахидоновая кислота (АК) — основной предшественник и источник синтеза в организме простагландинов (P<sub>g</sub>). Именно уровень свободной арахидоновой кислоты в тканях служит лимитирующим фактором, определяющим скорость образования P<sub>g</sub>. Изменение в крови, матке и других тканях содержания свободной АК приводит к нарушению синтеза и содержания P<sub>g</sub>. Процесс высвобождения АК из внутриклеточных и мембраносвязанных фосфолипидов регулируется фосфолипазой А<sub>2</sub> и является определяющей стадией в биосинтезе P<sub>g</sub>, изменяющей количество субстрата (АК), подвергающегося последующему действию P<sub>g</sub>-синтетазы микросом матки и других тканей. В процессе самопроизвольных родов концентрация P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и P<sub>g</sub>E в амниотической жидкости скачкообразно возрастает вместе с резким увеличением в ней уровня АК. Полагают, что АК, высвобождаемая из хорионического эпителия и оболочек плода, быстро превращается в них в P<sub>g</sub> (преимущественно в P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>), что и вызывает сокращения матки и роды [22].

Повышенный биосинтез простагландинов в сроки, близкие к окончанию беременности, может быть непосредственным результатом уменьшения концентрации ингибиторов простагландин-синтетазы и/или повышения концентрации стимуляторов биосинтеза простагландинов [17]. Выявлена ингибирующая простагландины активность в околоплодных водах женщины в ранние сроки беременности. Эта активность уменьшалась перед началом родов и была резко снижена во время родов. Такой ингибитор может подавлять локальное продуцирование простагландинов амнионом и отпа-

дающей оболочкой, тем самым поддерживая покой матки в течение беременности.

Были выявлены также эндогенные ингибиторы простагландин-синтетазы (ЭИПС). Значительное снижение активности ЭИПС происходит в третьем триместре беременности, однако это снижение не связано с родами. Поэтому маловероятно, что ЭИПС являются основными факторами в возбуждении родов. Однако сниженная активность ЭИПС в поздние сроки беременности может играть решающую роль в механизмах, участвующих в возбуждении родов.

#### **Стимуляторы синтеза простагландинов**

Во время беременности повышенный биосинтез простагландинов в матке подавляется до тех пор, пока полностью не завершится созревание плода.

Синтез P<sub>g</sub> в матке под влиянием эстрадиола усиливается, а под воздействием прогестерона угнетается. В то же время имеются сведения о том, что стимулирующее влияние эстрадиола на синтез P<sub>g</sub> в матке проявляется только в присутствии прогестерона. В исследованиях Михнюка Д.М. (1984) на крысах было установлено, что во время беременности уровень биосинтеза P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> значительно превышает синтез P<sub>g</sub>E. К родам биосинтез P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и P<sub>g</sub>E увеличивается в 3 раза. Эстриол угнетает сократительную деятельность матки беременных крыс, возможно, в связи с подавлением биосинтеза P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> в ней. В то же время эстрадиол стимулирует продукцию P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и тормозит выделение P<sub>g</sub>E [16].

Повышение биосинтеза простагландинов осуществляется также за счет продуцирования стимуляторов биосинтеза простагландинов [17]. Околоплодные воды женщины содержат ряд веществ, которые усиливают биосинтез простагландинов *in vitro*, и их концентрация в околоплодных водах возрастает в сроки, близкие к окончанию беременности. В околоплодных водах женщины были выявлены тромбоцитарноактивирующий фактор и 1,25-дигидроксивитамин-D<sub>3</sub>; оба этих вещества стимулируют продуцирование P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> *in vitro*. В сроки, близкие к окончанию беременности, в околоплодные воды могут быть экскретированы другие вещества плодного происхождения, стимулирующие биосинтез простагландинов, и тем самым будут возбуждаться процессы, завершающиеся родами. Моча плода, представляющая собой основной компо-

нент околоплодных вод, содержит теплоустойчивый протеин, который стимулирует продуцирование PgE<sub>2</sub> in vitro. Эти стимуляторы биосинтеза простагландинов могут действовать поодиночке или во взаимодействии с другими веществами, способствуя связанному с развитием родов увеличению концентраций простагландинов в матке.

Влагалищное исследование или амниотомия при доношенной беременности в пределах 5 минут ведет к повышению концентрации PgFM как в околоплодных водах, так и в плазме периферической крови. Амниотомия приводила к наиболее резкому увеличению уровней PgFM, что объясняется тем, что плодные оболочки являются важным источником простагландинов. Эльдер М.Г. и соавт. (1984) проводили исследования, при которых собирали пробы крови до и после влагалищного исследования у женщин с начинающимися преждевременными родами (при раскрытии шейки матки менее 4 см). Степень подъема уровней PgFM превышала таковую в контрольной группе женщин с аналогичными сроками беременности и даже у женщин с доношенной беременностью. Таким образом, не исключено, что важным элементом механизма преждевременных родов является повышенная реакция матки на такие внешние раздражители, как влагалищное исследование.

Резюмируя изложенные факты, можно сделать вывод, что преждевременные роды представляют собой совокупность сложных эндокринных изменений, происходящих в организме женщины. К моменту возникновения родовой деятельности происходит активация коры надпочечников как плода, так и женщины. Повышение общего содержания глюкокортикоидных гормонов обусловлено постепенным увеличением количества эстрогенов, которые выступают в качестве стимулятора деятельности коры надпочечников, а также усилением адренкортикотропного влияния гипофиза во время беременности, активизирующего функциональное состояние коры надпочечников. Также к развитию родовой деятельности приводит изменение соотношения эстрогенов и прогестерона в пользу увеличения содержания эстрогенов, повышение количества окситоцина. Фактически механизмы, способствующие

началу родов, могут варьировать, однако, по-видимому, существует общий для всех биохимический результат предродовых изменений в эндокринной системе, а именно, увеличение биосинтеза простагландинов. Простагландины входят в состав липидного слоя клеточных мембран, обеспечивая связь внутриклеточной среды с гормонами и медиаторами, поэтому их ещё называют «медиаторами II порядка», учитывая их специфический внутриклеточный механизм действия. Они могут вызывать сократительную деятельность миометрия в любые сроки беременности. Таким образом, возникающие во время беременности осложнения, приводящие прямо или опосредованно к стимуляции продуцирования простагландинов в матке, будут вызывать преждевременные роды.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. — М.: Медицина, 1989. — С. 73–116.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Медицина, 1989. — С. 321–336, 370–379.
3. Вавилова Л.В., Силява В.Л., Мрочек Л.Н., Якутовская С.Л., Сушко В.Я. Показатели эндокринного гомеостаза при угрожающих преждевременных родах // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда в 2-х томах. — Гродно, 2002. — Т. 1. — С. 42–43.
4. Василец А.В., Стариков А.А. Динамика концентрации кортизола в крови беременных с угрозой преждевременных родов, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии // Материалы IV съезда Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов. — Гомель.: Белый ветер, 2000. — С. 79–82.
5. Герасимович Г.И. О готовности организма женщины к родам // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 11–20.
6. Голота В.Я., Маркин Л.Б., Радзинский В.Е. Преждевременные роды. — Киев.: Здоровье, 1986. — С. 7–18, 33–40, 64–65.
7. Дуда Вит. И. Гормональный гомеостаз в динамике завершающих сроков беременности при некоторых физиологических и патологических состояниях // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь: материалы съезда в 2-х томах. — Гродно, 2002. — С. 103–106.
8. Дуда Вит. И. Роль эндокринных изменений у женщин в инициации родовой деятельности состояниях // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь: материалы съезда



в 2-х томах. — Гродно, 2002. — С. 107–109.

9. Дуда И.В., Маслова И.В. Холинергические механизмы в патогенезе нарушений и в регуляции функционального состояния матки // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 20–34.

10. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия в родах (проводящая система матки) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 5. — С. 21–27.

11. Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 3. — С. 25–31.

12. Кобозева Н.В., Рассохин А.В. Роль эндокринной системы плода в невынашивании беременности // Вынашивание и недонашивание беременности / Сборник научных трудов. — М., 1984. — С. 101–106.

13. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 3. — С. 145–150.

14. Милютин А.А., Дудинская Р.А., Искрицкий А.М. Содержание стероидных гормонов в крови беременных женщин, проживающих в различных районах республики Беларусь // Здравоохранение. — 2001. — № 12. — С. 15–16.

15. Михнюк Д.М., Герасимович Г.И., Дуда И.В., Тиковенко Н.Н., Барановский С.И. Влияние половых стероидных гормонов на простагландиногенез в матке // Регуляция родовой деятельности. — Мн.:

Беларусь, 1984. — С. 34–45.

16. Недоношенность / Под ред. Ю Виктора В.Х., Вуда Э.К. — М.: Медицина, 1991. — С. 40–57.

17. Паллади Г.А., Метакса Я.В., Марку Г.А. Некоторые особенности гомеостаза матери и плода. — Кишинев: Штиинца, 1980. — С. 35–45.

18. Преждевременные роды / Под ред. Эльдера М.Г., Хендрикса Ч.Х. — М.: Медицина, 1984. — С. 11–22.

19. Сазанов А.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Возможное участие тироксина в регуляции  $\beta$ -адренореактивности миометрия // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 1. — С. 45–47.

20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.:Триада-Х, 2002. — 304 с.

21. Тиковенко Н.Н., Михнюк Д.М., Балаклевский А.И. О некоторых механизмах утеротонической активности арахидоновой кислоты // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 45–56

22. Тимошенко Л.В., Травянюк Т.Д., Гланц М.Р. Акушерская эндокринология. — Киев.: Здоров'я, 1981. — С. 35–45.

23. Титченко Л.И., Туманова В.А., Ефимушкина О.А. и др. Перинатальные аспекты беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 18–22.

24. Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В. и др. Эндогенный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — № 3. — С. 248–252.

25. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Медицина, 1991. — С. 110–119.

Поступила 03.10.2005

УДК 616.12-008.331.1:615.225.2

## ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г.М. Бронская, Али М. Мубарак, О.Л. Палковский, В.П. Вдовиченко

Гомельский государственный медицинский университет  
Гродненский государственный медицинский университет

Большинство современных препаратов антагонистов кальция (АК) относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК — это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом, в кардиологии. Целью данной работы был обзор фармакокинетических и фармакодинамических свойств дигидропиридинов III поколения, применяемых для лечения артериальной гипертензии. Наиболее известным представителем III поколения является амлодипин. В последние годы в мире растет также популярность лацидипина и лерканидипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, дигидропиридины, фармакодинамика, фармакокинетика.

## DIIYDROPIRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS OF III GENERATION IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

G.M. Bronskaya, Ali M. Moubarak, O.L. Palkovsky, V.P. Vdovichenko

Gomel State Medical University  
Grodno State Medical University

The majority of modern preparations of calcium antagonists (CA) concern to derivatives dihydropyridine which prototype is nifedipine. For today CA is more than ten preparations with various clinical application, mainly in cardiology. The purpose of the given work the review pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of III generation of dihydropyridines, used for treatment of an arterial hypertension. The most known representative of III generation is amlodipine. Last years in the world popularity lacidipine and lercanidipine grows as well.

**Key words:** an arterial hypertension, antagonists of calcium, dihydropyridines, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

### **Введение**

Актуальность проблемы артериальной гипертензии определяется ее частой встречаемостью у населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы [1, 5]. В настоящее время международные и отечественные рекомендации предусматривают возможность использования антагонистов кальция (АК) в качестве препаратов «первой линии» для лечения артериальной гипертензии наряду с бета-адреноблокаторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ. Начиная с введения в клиническую практику несколько десятилетий назад верапамила, группа антагонистов кальция динамично развивалась в количественном и качественном отношении, постепенно пополняясь веществами с улучшенными фармакокинетическим профилем и фармакодинамическими свойствами. Большинство современных препаратов АК относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК — это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом, в кардиологии. Использование АК считается предпочтительным у больных с систолической артериальной гипертензией и при наличии сопутствующей стенокардии [4, 14].

### **Механизм действия**

Ионы кальция через медленные кальциевые каналы обеспечивают деполяризацию гладкомышечных клеток сосудов и (наряду с ионами натрия, поступающими

через быстрые каналы) клеток миокарда, а также автоматизм и проводимость в синусовом и атриовентрикулярных узлах. Соответственно при блокаде кальциевых каналов будут наблюдаться эффекты, противоположные эффектам деполяризации: а) расслабление сосудов (артерий); б) уменьшение сократимости миокарда и в) уменьшение автоматизма и проводимости в синусовом и атриовентрикулярных узлах. Существуют 4 типа кальциевых каналов, но клиническое значение имеют лишь блокаторы кальциевых каналов L-типа. Таким образом, антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) — это вещества, которые тормозят поступление кальция в гладкомышечные клетки артериальных сосудов, миокардиоцитов, синусового и атриовентрикулярного узлов [4, 14].

### **Классификация**

Антагонисты кальция, применяемые в кардиологии, подразделяются по химическому строению на: а) дифенилалкиламины — **верапамил**; б) бензотиазепины — **дилтиазем**; в) дигидропиридины: I поколения — **нифедипин**, II поколения — **фелодипин**, **исрадипин**, **нисолдипин**, **нитрендипин**, **никардипин**, III поколения — **амлодипин**, **лацидипин**, **лекарнидипин** [3, 7, 14].

### **Показания к применению антагонистов кальция**

В кардиологии антагонисты кальция традиционно используются как: а) антиангинальные средства (профилактика приступов стенокардии, в том числе вазоспа-

стической), б) антигипертензивные средства, в) антиаритмики при суправентрикулярных тахикардиях (только верапамил и дилтиазем), г) при болезни Рейно (нифедипин, фелодипин, дилтиазем), д) в лечении субарахноидальных кровоизлияний (нимодипин). Также следует упомянуть важную, но относительно малоисследованную область применения антагонистов кальция — профилактика приступов мигрени (флунаризин, циннаризин). Новые соединения, антагонисты кальция III поколения имеют существенные преимущества при выборе терапии благодаря длительному действию и, следовательно, удобству их дозирования. Лацидипин выделяется среди них некоторыми характеристиками, которые отличают его от других представителей этого класса. В связи с высокой степенью липофильности препарат накапливается в липидной части клеточных мембран и постоянно поступает к рецепторам. Это обеспечивает постепенное начало и большую продолжительность действия и возможность избежать гипотензии. Помимо других положительных качеств лацидипин характеризуется высокой степенью селективности к сосудам без отрицательного воздействия на кровоснабжение сердца, мозга и почек. Лацидипин не менее эффективен, чем другие стандартные антигипертензивные средства первой линии и хорошо переносится различными пациентами, включая больных с почечной недостаточностью и диабетом. Более того, он не оказывает отрицательного воздействия на содержание липидов в крови. Антагонисты кальция обладают примерно равной эффективностью при монотерапии гипертонии I и II стадий и не уступают в этом отношении другим гипотензивным средствам, в частности, бета-адреноблокаторам и диуретикам.

Сочетание двух заболеваний у одного пациента — артериальной гипертонии и стенокардии, включая вазоспастическую, делает антагонисты кальция препаратами выбора. Все антагонисты кальция безопасны при лечении пациентов (в т.ч. пожилых) с коморбидными состояниями, такими как астма, гиперлипидемия, сахарный диабет и дисфункция почек. В отличие от бета-блокаторов антагонисты кальция не влияют на пробы с нагрузкой, метаболически нейтральны: не нарушают в крови уровень

липидов, мочевой кислоты или электролитов. Выбор конкретного вещества из группы антагонистов кальция в кардиологии определяется переносимостью пациентом его вероятных побочных эффектов, длительностью действия (эти факторы в значительной степени определяют комплаентность) и фармакоэкономическими факторами [6, 14].

#### **Фармакокинетика**

Все дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) хорошо всасываются при приеме внутрь. Никардипин может назначаться также и внутривенно. При приеме внутрь ДАК подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму в печени (кроме амлодипина), что обуславливает сравнительно невысокую биодоступность большинства веществ [14]. Все ДАК характеризуются высокой степенью связи с белками плазмы, что создает возможность лекарственных взаимодействий из-за конкуренции за связь с белками (например, с непрямыми антикоагулянтами, фенитоином) [3, 14]. Продолжительность действия дигидропиридинов (кроме лацидипина и леркадипина) определяется периодом полувыведения из плазмы. Наиболее продолжительный период полувыведения имеет амлодипин (30–50 часов). Лацидипин и лерканидипин уникальны тем, что в отличие от всех других антагонистов кальция, обладая высокой липофильностью, накапливаются в мышечном слое артерий. Из-за этого, несмотря на короткий период плазменного полувыведения (примерно 10 часов), они оказывают фармакологическое действие, сопоставимое по продолжительности с амлодипином, и назначаются подобно амлодипину 1 раз в сутки. Лерканидипин рекомендуется принимать до еды (пища повышает его всасывание), лацидипин и амлодипин — вне зависимости от еды [3, 14]. Все три представителя III поколения метаболизируются в печени микросомальными ферментами до неактивных метаболитов [15]. Лацидипин и лерканидипин выводятся почти поровну через кишечник и почки (в пропорции примерно 60/30%). Такая элиминация создает преимущества в дозировании этих веществ при печеночной недостаточности, а именно: не требуется корректировки дозы. Уменьшение дозировки необходимо лишь при выраженной почечной недостаточности.

сти. Амлодипин, напротив, не требует корректировки дозы при почечной недостаточности, но необходимо снижать дозу при нарушении функции печени [16].

#### Фармакодинамика

ДАК обладают сильным периферическим сосудорасширяющим (артериолярная вазодилатация) действием. По выраженности сосудорасширяющего действия эта подгруппа лидирует среди антагонистов кальция, приводя к снижению артериального давления и постнагрузки на сердце. При этом не наблюдается клинически значимого снижения сократимости миокарда и прямого влияния на автоматизм и проводимость в сердце, что полезно у больных с исходной брадикардией и нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Достаточное распространение в клинике получил первый представитель ДАК III поколения — амлодипин. По сравнению с нифедипином, он обладает более выраженным и избирательным сосудорасширяющим действием.

Новейшими ДАК III поколения с уникальными фармакологическими свойствами являются лацидипин (лаципил) и лерканидипин (леркамен). Лацидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью. При однократном приеме он равномерно снижает диастолическое и систолическое артериальное давление (АД) на протяжении суток. Препарат одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возрастов. В исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) рандомизировано назначали 2334 больным с гипертензией 4-летние курсы антагониста кальция лацидипина либо бета-блокатора атенолола. Исходно и спустя 4 года оценивался показатель «интима-медия» для общих сонных артерий и их бифуркации. У получавших лацидипин темп прогрессирования каротидного атеросклероза был значительно ниже ( $p < 0,0001$ ). Так, в группе лацидипина ежегодное увеличение показателя «интима-медия» было на 40% меньше, чем в группе атенолола. Регрессия бляшки также чаще отмечалась на фоне приема лацидипина. Артериальное давление (АД) снижали оба препарата примерно одинаково. Однако динамика показателей 24-часового амбулаторного мониторинга АД была более благоприятной в группе лацидипина. Статистически достоверных различий между

группами по частоте сердечно-сосудистых осложнений отмечено не было, однако наблюдалась тенденция снижения относительных рисков инсульта, основных сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получавших лацидипин. Это свидетельствует о том, что антагонисты кальция обладают специфическим антиатеросклеротическим действием, не зависящим от их антигипертензивного эффекта.

Результаты исследования ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) свидетельствуют о преимуществе антагониста кальция лацидипина над атенололом в плане влияния на скорость прогрессирования изменений в сонных артериях у больных с АГ [23]. Начальная доза лацидипина в большинстве случаев составляет 4 мг в день. При необходимости через 3–4 недели дозу препарата можно повысить до 6 мг/сут. У пожилых лиц и больных с циррозом печени терапию лацидипином рекомендуется начинать с 2 мг в день.

Оценка влияния возраста, пола и расы на эффективность терапии амлодипином (норваск) в дозе 5–10 мг/сутки у пациентов с мягкой и умеренной АГ проводилось в исследовании ACCT (Amiodipine Cardiovascular Community Trial), в котором участвовали более тысячи больных в возрасте 21–80 лет. Через 4 недели лечения систолическое и диастолическое АД достоверно снизилось в среднем на  $16,3 \pm 12,3 / 12,5 \pm 5,9$  мм рт.ст. соответственно. Положительный эффект терапии (диастолическое АД снижалось на 10 мм рт.ст. от исходного уровня) отмечен у 86% пациентов, причем достоверно чаще у женщин, чем у мужчин (91,4 и 83% соответственно) и у пожилых пациентов (65 лет и старше) по сравнению с более молодыми (91,5 и 84,1% соответственно). Переносимость препарата в основном была хорошей: наиболее частыми побочными эффектами были пастозность и незначительные отеки [16]. Однако новый представитель III поколения ДАК — лерканидипин по вазоселективности превосходит и его, и все прочие антагонисты кальция. При этом его отрицательное инотропное действие (т.е. угнетение сократимости миокарда) настолько незначительно, что не имеет клинического значения.

Леркадипин — эффективный гипотензивный препарат, сопоставимый по эффективности с другими современными гипо-

тензивными средствами всех четырех основных классов. К примеру, его эффективность при хроническом назначении в дозе 5–30 мг, принимаемой один раз в сутки, оценивалась при проведении ряда контролируемых клинических исследований у больных с различной степенью артериальной гипертензии и сравнивалась с другими широко известными и популярными в клинике гипотензивными средствами. Препаратами сравнения служили другие ДАК пролонгированного действия (нифедипин, амлодипин, фелодипин), верапамил, бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлортиазид), ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, ирбесартан) и др. [7]. Так, например, в одном из последних обширных исследований, охватывающем 16 000 больных с артериальной гипертензией (АГ) I и II стадий, как систолическое (САД), так и диастолическое артериальное давление (ДАД) значительно понижалось после 12-недельного курса лечения леркадипином (10–20 мг/день). При этом у 64% пациентов давление снижалось (ДАД было ниже 90 мм рт. ст.) после 12-недельного курса лечения, а у еще у 32% больных оно полностью нормализовалось. В дозе 10–20 мг/день после 2–16 недельного курса лерканидипин по силе гипотензивного действия был аналогичен лечению пролонгированными препаратами нифедипина 20–40 мг 2 раза в день, амлодипином 10 мг/день, фелодипином 10–20 мг/день, пролонгированным препаратом нифедипина 30–60 мг 1 раз в день или верапамилом 240 мг/день. При 4-недельном курсе лечения лерканидипин 10 мг/день по гипотензивному действию соответствовал каптоприлу (25 мг 2 раза в день), атенололу 50 мг/день и гидрохлортиазиду 12,5 мг/день. У пожилых пациентов (старше 60 лет) с АГ I, II стадиями или изолированной систолической гипертензией гипотензивный эффект лерканидипина 5–30 мг/день соответствовал подобной эффективности амлодипина (5–10 мг/день) и нифедипина (30–60 мг/день) [12]. Есть также данные об успешном применении лерканидипина у больных с АГ III стадии или резистентной к иному лечению, у больных с сопутствующим сахарным диа-

бетом 2-го типа и у постменопаузных женщин с АГ I и II стадий [7].

В клиническом исследовании ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) 9059 пациентов с АГ I и II стадиями получали лерканидипин (10 мг/ день) в течение 12 недель [8]. Средний возраст больных был 63 года; женщины составляли 58% пациентов; II стадия АГ — у 56%; 69% больных ранее принимали иное антигипертензивное лечение, причем 14% из них имели при этом лечении побочные реакции. Лечебный эффект развился уже к концу 4-й недели исследования ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad), затем он возрастал лишь незначительно. К концу исследования 64% имели диастолическое давление менее 90 мм рт. ст., полная нормализация АД была достигнута у 32% больных. Однако в подгруппе диабетиков (n = 1269) нужное снижение АД (менее 130/85 мм рт. ст.) было достигнуто только у 16,4% пациентов. В исследовании у 828 больных с АГ в возрасте 60 лет и старше, предпринятом с целью сравнения лечебных и побочных эффектов ДАГ II и III поколений, обнаружено, что леркадипин, обладая одинаковой с амлодипином эффективностью, вызывал значительно меньше побочных реакций и поэтому существенно повышал комплаентность при лечении гипертонии [22].

В мультицентровом исследовании LEAD (Lercanidipine in Adults Study) сравнивались эффекты трех ДАК: лерканидипина (10 мг/день), фелодипина (10 мг/день) и 30 мг/день нифедипина на АД у 250 больных с АГ I и II стадиями. После 4 недель лечения доза при необходимости удваивалась. После 8-недельного курса лечения различий в эффективности гипотензивного действия не наблюдалось. Различия были лишь в частоте побочных эффектов — наименьшая отмечена у леркадипина [21].

В исследовании ELLE (ELderly and Lercanidipine study) сопоставлялось влияние на АД лерканидипина и нифедипина у больных старше 65 лет. При лечении АГ в течение 24 недель обнаружено аналогичное гипотензивное действие на диастолическое АД в группах лерканидипина (5 мг/сутки) и нифедипина (30 мг/сутки). Оно выражалось в снижении АД в среднем на 18,3 мм рт. ст. и 17,7 мм рт.ст., соответственно [12]. Как и в других исследованиях, частота побочных реакций при

назначении лерканидипина была меньше, чем при назначении нифедипина. Согласно полученным при длительном (1 год) назначении лерканидипина (10–20 мг/сутки) данным, эффективность лечения АГ несколько возрастала к концу годовичного наблюдения [10].

Терапевтическая ценность лерканидипина (10–20 мг/сутки) в лечении АГ при отсутствии его влияния на ЧСС и внутрисердечную проводимость продемонстрирована при лечении в течение 160 дней пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [17]. Дополнительными преимуществами при лечении АГ лерканидипином при назначении его в дозах 10–20 мг/день являются: а) уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка после лечения им в течение 6–12 месяцев [10, 17, 18]; антиатеросклеротический эффект (он не связан с его основным механизмом действия) и антиоксидантное действие [11]. Лерканидипин у больных с АГ улучшал эндотелий — зависимую вазодилатацию за счет восстановления биодоступности NO и предотвращения гиперполяризации. На фоне введения препарата в плазме крови наблюдалось снижение липопероксидов, изопростанов и малонового диальдегида, что, возможно, объясняется антиоксидантными свойствами лерканидипина [11]. Практически важным результатом проведенных клинических испытаний лерканидипина при лечении АГ в течение 48 недель следует считать отсутствие влияния лерканидипина на ЧСС и содержание норэпинефрина в плазме крови [13]. Исходя из необходимости пожизненного лечения АГ, отсутствие при лечении лерканидипином активации симпатoadренальной системы (САС) указывает на безопасность долговременной терапии [13]. Отсутствие активации САС (изменений ЧСС, колебаний величины АД, а также содержания катехоламинов — эпинефрина и норэпинефрина в плазме крови) выявлено и при лечении лерканидипином (10 или 20 мг/день) в течение 2 недель пациентов (n = 25) со стабильной стенокардией. Лерканидипин в обеих исследованных дозировках вызывал положительную динамику клинических показателей: уменьшение количества приступов стенокардии, снижение потребления нитроглицерина, повышение толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных тестов и уменьшение проявлений ишемии

миокарда по данным холтеровского мониторинга. Важным результатом этого исследования явился и тот факт, что применение лерканидипина как в дозе 10 мг/сутки, так и 20 мг/сутки не сопровождалось активацией симпатoadренальной системы [6].

#### **Побочные эффекты**

В целом у АК частота побочных реакций невысока, и лишь немногие пациенты прекращают из-за них прием препаратов, однако именно группа дигидропиридинов лидирует по частоте побочных реакций. Антагонисты кальция вызывают отечность нижних конечностей (типичная локализация — лодыжки) из-за расширения прекапилляров и вызванной повышением гидростатического давления диффузии жидкости в окружающие ткани [14]. Как известно, традиционные дигидропиридиновые производные вызывают повышение тонуса симпатической нервной системы, проявляющейся рефлекторной тахикардией (прежде всего, у нифедипина короткого действия). Из-за этой тахикардии после назначения препаратов нифедипина короткого действия у больных ИБС возможно увеличение работы сердца и зафиксирован дозозависимый рост показателя смертности вследствие инфаркта миокарда [14]. По этой причине применение препаратов короткодействующих дигидропиридинов или прекращено совсем или существенно ограничено [14]. Широкое же использование в клинике лерканидипина способно устранить основные препятствия, ограничивавшие применение традиционных ДАК — частые побочные эффекты и, как следствие, плохую комплаентность, особенно среди пациентов пожилого возраста [9, 19, 20]. Это особенно важно, так как именно этот контингент пациентов особенно хорошо поддается лечению АК [14]. Частота побочных эффектов и эффективность лерканидипина у пациентов не зависят от возраста [19]. Лерканидипин вызывал отечность нижних конечностей примерно в 3 раза реже, чем амлодипин (9,8% и 33,3% соответственно) при лечении АГ у постменопаузальных женщин [20]. Дополнительным преимуществом можно считать отсутствие психических побочных реакций, в частности, тревожности при лечении лерканидипином и благоприятные изменения психо-

соматического состояния, что было выявлено при 6-месячном наблюдении за 538 больными обоюго пола (средний возраст 61 год) в ходе выполнения исследовательской программы LERCAPSICO (Evaluation of psychosomatic symptomatology in hypertensive patients treated with lercanidipine) [6]. Исследование подтвердило высокую эффективность и хорошую переносимость гипотензивного лечения лерканидипином. В упоминавшейся выше исследовательской программе ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) побочные эффекты были отмечены у 6,5% больных, причем лишь у менее 1% пациентов требовалась отмена препарата [8]. При приеме лерканидипина наиболее часто встречались: головная боль (2,9%), отечность лодыжек (1,2%), покраснение лица (1,1%) и тахикардия (0,6%). Подтверждением улучшенного профиля безопасности лерканидипина является тот факт, что при одинаковом гипотензивном действии 10 мг амлодипина и 20 мг лерканидипина первый вызвал более частую отечность нижних конечностей [20]. Хорошая переносимость отмечена и в процессе длительного (до 1 года) лечения лерканидипином [10]. Следует отметить, что выраженность и частота возникновения побочных реакций при назначении лерканидипина носили дозозависимый ха-

рактер. В большинстве случаев нежелательная симптоматика исчезала без каких-либо последствий либо после коррекция дозы, либо отмены лерканидипина, а иногда даже при продолжении терапии.

В исследовании ELLE (ELderly and Lercanidipine study) сравнивалась частота отежности нижних голени среди разных ДАК. Соответствующие показатели были: 2,8% — в группе лерканидипина, 7,5% — в группе лацидипина и 10,1% — в группе нифедипина [12]. Похожие результаты были получены при исследовании 828 пациентов с АГ пожилого возраста (более 60 лет) при сравнении переносимости амлодипина и лерканидипина. Оценка касалась, в первую очередь, наиболее частого побочного эффекта, возникающего при назначении длительнодействующих дигидропиридиновых АК — отежности нижних конечностей. При сопоставимом гипотензивном действии этих веществ частота побочных эффектов у леркадипина была существенно меньшей [22]. Результаты вышеописанных исследований показали, что при одинаковой клинической эффективности в лечении АГ и стенокардии сопоставимых доз лерканидипина и всех иных ДАК лерканидипин наиболее редко вызывает побочные реакции (табл.).

Таблица

**Частота побочных эффектов (в %) лерканидипина и других ДАК\* [3, 8, 14, 20, 21]**

Вещество	Частота отмены препарата вследствие побочных эффектов	Отечность нижних конечностей	Головная боль	Тахикардия	Гиперемия лица
Нифедипин*	?	10,0–30,0	15,8–19,0	>3,0	> 4,0
Амлодипин	< 1,5	10,8	7,3	4,5	2,6
Фелодипин	3,0	13,0	14,7	2,5	6,9
Лерканидипин	<1	1,2	2,9	0,6	1,1
Лацидипин	<1	4,3	7,8	2,2	5,2

Примечание: \* — пролонгированные препараты.

**Заключение**

Проведенные клинические испытания новейших представителей ДАК III поколения доказали их высокую эффективность и подтвердили, что на сегодняшний день они являются наиболее безопасными и эффективными АК. Наиболее предпочтительным веществом с этой точки зрения является лерканидипин ДАК III поколения. Такой

вывод создает рациональную основу для широкого применения ДАК III поколения среди самых различных контингентов больных, включая людей пожилого и старческого возраста, постменопаузных женщин, пациентов с сопутствующей патологией печени, почек, дислипидемией и сахарным диабетом II типа, в следующих случаях: в качестве препарата выбора для ле-

чения артериальной гипертензии (в I и II стадии в качестве монотерапии, в III стадии — как компонент комбинированной терапии); при изолированной систолической гипертензии; для профилактики стабильной стенокардии и в комплексном лечении атеросклероза. Учитывая, что атеросклероз, как правило, протекает на фоне кардиологической патологии, представляется практически важным выбирать для лечения вещества, способные лечить основное кардиологическое заболевание и одновременно благоприятно влиять на липидный профиль крови. Такими веществами являются лацидипин и, особенно, лерканидипин, дополнительным преимуществом которого является его антиоксидантное действие [11]. К сожалению, ДАК III поколения в Беларуси используются недостаточно. Так, при ретроспективном исследовании амбулаторных карт 150 больных с АГ II–III степени, обратившихся в поликлинику № 2 (ТМО № 2 г. Гродно) до апреля 2004 г., обнаружено, что лишь 3,4% пациентов получали амлодипин. В более ранних исследованиях, проведенных в городах Гродно и Кобрине (Брестская обл.), амлодипин вообще не обнаружен [2]. Это свидетельствует о том, что эпоха популярности ДАК III в Беларуси только начинается, причем из этой группы только амлодипин хорошо известен и врачам, и пациентам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронский В.И.* Артериальная гипертензия в различных когортах сельского взрослого населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы // Сборник научных статей «Актуальные проблемы медицины». Вып. 4. — Гомель. — 2003. — С. 43–45.
2. *Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Совца С.В., Палковский О.Л., Палеева Т.О.* Дилтиазем и фармакотерапия артериальной гипертензии // Сборник рецензированных статей «Актуальные проблемы медицины». — Гомель-Амарелло. — 2004. — С. 86–90.
3. *Верткин А.Л., Тополянский А.В.* Лацидипин — представитель третьего поколения антагонистов кальция // Журнал кардиологии. — 2000. — № 2. — С. 100–103.
4. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Бином, 2002. — 925 с.
5. *Подпалов В.П.* Гипертоническая болезнь у населения, проживающего в радиационно-неблагополучных районах // Тезисы докладов III Республиканского съезда кардиологов Беларуси совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ. — Мн., 1994. — С. 67.
6. *Abellan Aleman J., Martinez Garcia J.F., Merino Sanchez J., Gil Guillen V., Latorre Hernandez J., Fernandez Montero F., Navarro Lima A.* Grupo de Investigaciones del Estudio LERCAPSICO. Evaluation of psychosomatic symptomatology in hypertensive patients treated with lercanidipine (LERCAPSICO study) // *An Med Interna.* — 2003. — № 20(6). — P. 287–291.
7. *Bang L., Chapman T., Goa K.* Lercanidipine — a review of its efficacy in management of hypertension // *Drugs.* — 2003. — Vol. 22. — P. 2449–2472.
8. *Barrios V., Navarro A., Esteras A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J.L., Heranz I., Navarro-Cid J., Ruilope L.M.* Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press.* — 2002. — № 11(2). — P. 95–100.
9. *Borghi C., Prandin MG., Dormi A., Ambrosioni E.* Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial // *Blood Press Suppl.* — 2003. — № 1. — P. 14–21.
10. *Caftiro M., Giasi M.* Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 1997. — Vol. 29. — № 2. — P. 45–49.
11. *Cominacini L., Fratta Pasini A., Garbin U., Pastorino A.M., Davoli A., Nava C., Campagnola M., Rossato P., Lo Cascio V.* Antioxidant activity of different dihydropyridines // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2003. — Vol. 21. — № 302(4). — P. 679–684.
12. *Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al.* Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study // *Arch Gerontol Geriatr.* — 2003. — Vol. 3. — P. 203–212.
13. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al.* Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension // *Am J Hypertens.* — 2003. — Vol. 16(7). — P. 596–599.
14. *Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Rudden R.W., Gilman A.G.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> Ed. — 1996. — P. 499, 772–773, 801.
15. *Herbette L., Vecchiarelli M., Sartani A., Leonardi A.* Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Up-



dated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties // *Blood Press.* — 1998. — № 2. — P. 10–17.

16. *Kloner R.A., Sowers J.R.* Amiodipine cardiovascular community trial // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 713–722.

17. *Malacca E., Gnemmi A.E.* Systolic hypertension in the elderly long-term lacidipine trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23. — № 5. — P. 62–66.

18. *Millar-Craig M., Shaffu B., Greenough A., Mitchell L., McDonald C.* Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension // *J Hum Hypertens.* — 2003. — № 17(11). — P. 799–806.

19. *Poncelet P., Ribstein J., Goullard L., Bassous M., Gres CS., Clerson P.* Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* — 2004. — № 53(3). — P. 123–130.

20. *Pedrinelli R., Dell'Omo G., Nuti M., Menegato A., Balbarini A., Mariani M.* Heterogeneous effect of cal-

cium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients // *J Hypertens.* — 2003. — № 21(10). — P. 1969–1973.

21. *Romito R., Pansini M., Perticone F. et al.* Comparative Effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study // *J Clin Hypertens.* — 2003. — № 5(4). — P. 249–253.

22. *Zanchetti A.* Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study // *Clin Cardiol.* — 2003. — Vol. 26. — № 2. — P. 17–20.

23. *Alberto Zanchetti, M. Gene Bond, Michael Henning et al.* On behalf of the ELSA investigators Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2422–2427.

Поступила 06.10.2005

УДК 616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64]: 615.22.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.В. Силуянов

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты лечения медостатином дислипидемии больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Отмечены эффективность и безопасность медостатина при длительном применении.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, медостатин.

## THE USE OF MEDOSTATIN AT DYSLIPIDEMIA TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH SUGAR DIABETES OF TYPE 2

V.V Siluyanov

Gomel State Medical University

Stating results of treatment of mediastinin dyslipidemia in patients of arterial hypertension with accompanying diabetes mellitus 2 type. Efficiansy and safety of medostatin in case of prolonged use are hoted.

Key words: dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, mediastinin.

### Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа является распространенным фактом. АГ встреча-

ется примерно у 80% больных СД 2 типа [1], а у 15% больных АГ имеется СД 2 типа [2].

Сочетание СД 2 типа и АГ значительно повышает риск развития макро- и микро-сосудистой патологии, что приводит к вы-

сокой частоте ранней инвалидизации и летальности от сердечно-сосудистых осложнений, о чем свидетельствуют результаты большинства многоцентровых исследований.

СД 2 типа сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, гипергликемию и дислиппротеинемию.

Изменениями липидного обмена может объясняться высокая заболеваемость атеросклерозом у больных СД 2 типа [3]. В то же время при АГ дислипидемия встречается в 40% [4].

Для больных СД 2 типа характерно наличие как количественных, так и качественных изменений липидов крови [5, 6].

Из количественных изменений имеет место повышение уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и уменьшение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что обнаруживается приблизительно у 20% больных [7]. Даже у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и с впервые выявленным СД 2 типа имеется гипертриглицеридемия и уменьшение содержания ЛПВП.

Согласно многочисленным исследованиям дислипидемия при СД 2 типа сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смертности. Так, по данным многоцентрового исследования Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT), показана четкая связь между уровнем ОХ и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что повышение содержания ОХ у лиц с СД 2 типа сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [8].

Результаты большого многоцентрового исследования United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) свидетельствуют о том, что важным фактором риска по ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям у больных СД 2 типа является увеличение содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые по сравнению с нормой более атерогенны, имеют меньший размер, большую плотность и легче подвергаются перекисному окислению. Такие частицы интенсивно захватываются макрофагами в сосудистой стенке, что ведет к более быстрому формированию атеросклеротической бляшки. Повышение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л со-

провождается возрастанием риска развития ИБС у больных СД 2 типа в 1,57 раза [9].

Степень уровня ЛПВП также является одним из факторов риска развития ИБС при СД 2 типа. По данным исследования UKRDS, увеличение содержания ЛПВП на 0,1 ммоль/л сопровождается уменьшением риска смерти при ИБС на 15%. Гипертриглицеридемия при СД 2 типа также сопровождается увеличением риска смерти от ИБС [10].

Таким образом, увеличение количества больных СД, преобладание среди них пациентов с заболеванием 2 типа, большая часть которых погибает от сердечно-сосудистых осложнений, предполагает профилактику и лечение атеросклероза у лиц с СД.

Наличие СД 2 типа у больных с АГ вдвое повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных, чем с АГ без СД.

В результате проведенного исследования CARDS была убедительно показана необходимость применения статинов у каждого больного СД 2 типа независимо от уровня ОХ и ЛПНП. Применение статинов у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа является воздействием на модифицируемые факторы риска.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было доказано, что лекарственная терапия, назначенная с целью коррекции модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, дислипидемии у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, существенно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

**Целью** данного исследования явилось изучение липидоснижающей эффективности, безопасности и переносимости ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы медостатина, представляющего собой ловастатин (производство компании Медокеми, Кипр-Голландия) при АГ в сочетании с СД 2 типа.

#### **Материалы и методы**

В исследование было включено 22 больных (из них 18 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 34 до 60 лет (средний возраст  $40,5 \pm 8,6$  лет) с АГ и в сочетании с СД 2 типа. Длительность АГ составила от 7 до 20 лет (в среднем  $12,5 \pm 2,4$  года), длительность СД от 2 до 11 лет (в среднем  $6,8 \pm 1,8$  лет). Противопоказанием к участию в исследовании являлись острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 меся-

цев, СД в стадии декомпенсации, нарушение функции почек, заболевания печени с повышением уровня трансаминаз более, чем в 2 раза выше верхнего предела.

Из 22 больных СД 2 типа 18 получали таблетированные сахароснижающие препараты, 4 — инсулинотерапию. В течение 3 месяцев больные получали медостатин в дозе 20 мг в сутки. Допускался прием гипотензивных препаратов (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, индапамид). В период исследования (исходно, через 4, 8, 12 недель от начала лечения медостатином) определялось содержание липидов и других биохимических показателей (АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, глюкоза).

Концентрация ОХ, триглицеридов (ТГ), ЛПВП определялась на аппарате Solar наборами реактивов отечественного производства. Содержание ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (К/А) рассчитывались по соответствующим формулам.

Целевыми уровнями липидов в ммоль/л считались следующие: ОХ < 4,5; ЛПНП < 2,6; ЛПОНП < 0,65; ЛПВП > 1,1; ТГ < 1,7.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стан-

дартных методов статистики. Достоверными считались различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средние арифметические значения уровней липидов в сыворотке крови и их изменения в процессе лечения представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, уже через 1 месяц приема медостатина в дозе 20 мг в сутки наблюдается достоверное снижение уровня ОХ на 21,6%, ЛПНП — на 26,6%, ЛПОНП — на 22,6%, ТГ — на 23%. Уровень ЛПВП достоверно увеличился на 5,7%. В течение 2 последующих месяцев происходило дальнейшее снижение атерогенных липидов. К концу 3 месяца по сравнению с исходными показателями уровень ОХ снизился на 27%, ЛПНП — на 38,6%, ЛПОНП — на 28,5%, ТГ — на 36,5%. Содержание ЛПВП к концу 3 месяца возросло на 36,5%. Коэффициент атерогенности достоверно снизился уже через 1 месяц и еще в большей степени — через 2 и 3 месяца.

Достижение целевых уровней липидов в результате трехмесячного применения медостатина в дозе 20 мг показано в таблице 2.

Таблица 1

### Изменение липидного спектра крови в процессе лечения медостатином в суточной дозе 20 мг у больных АГ в сочетании с СД 2 типа

Показатели, ммоль/л	Исходно	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
ОХ	7,4±0,9	5,8±0,8*	5,6±0,8*	5,4±0,9*
ЛПНП	5,18±0,6	3,8±0,4*	3,4±0,05*	3,1±0,6*
ЛПОНП	1,19±0,1	0,92±0,01*	0,89±0,01*	0,85±0,01*
ЛПВП	1,04±0,01	1,15±0,02*	1,2±0,01*	1,4±0,1*
ТГ	2,6±0,4	2,0±0,1*	2,0±0,1*	1,97±0,1*
К/А	6,4±0,3	4,3±0,2*	3,6±0,2*	2,8±0,3*

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

Таблица 2

### Достижение целевых значений липидов у больных АГ и СД 2 типа при применении медостатина в суточной дозе 20 мг

Показатели липидного спектра, ммоль/л	Количество и процент лиц, достигших целевых значений липидов					
	Через 1 месяц		Через 2 месяца		Через 3 месяца	
	Число лиц	%	Число лиц	%	Число лиц	%
ОХ	12	54	13	59	13	59
ЛПНП	11	50	12	54	14	63
ЛПОНП	13	59	13	59	13	59
ТГ	8	36	9	41	9	41
ЛПВП	9	40	14	63	14	63

Количество больных, у которых были достигнуты целевые значения всех исследуемых показателей липидного спектра, составило 10 человек (45,4%). Как видно из таблицы 2, к концу 3 месяца целевой уровень ОХ достигнут у 13 человек (59%), ЛПНП — у 14 (63%), ЛПОНП — у 13 (59%), ТГ — у 9 (41%), ЛПВП — у 14 (63%). Содержание ОХ снизилось на 20–29% в 9 случаях, на 30% и более — у 4 лиц. У 3 пациентов уровень ОХ не изменился. Содержание ЛПНП снизилось на 30% и более в 10 случаях, на 20–29% — у 4 лиц. У 5 пациентов оно не изменилось или снизилось менее, чем на 10%.

Динамика некоторых биохимических показателей, позволяющих судить о переносимости и безопасности медостатина, показана в таблице 3.

Как видно из таблицы, не выявлено изменений активности ферментов АСТ, АЛТ и содержания креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Учитывая небольшое количество наблюдений ( $n = 22$ ), динамика этих показателей была проанализирована у каждого больного. Бессимптомное повышение АСТ в 2 раза выше максимального значения имело место у 1 больного, у 2 больных наблюдалось повышение уровня АЛТ до 0,40 ммоль/л. Повышение содержания мочевины и креатинина не зафиксировано ни в одном случае. Уровень мочевой кислоты в целом достоверно не изменился.

Однако из 9 больных с исходно повышенным содержанием мочевой кислоты у 7 оно снизилось до нормальных показателей.

**Таблица 3**

**Динамика некоторых биохимических показателей у больных АГ с СД 2 типа в процессе лечения медостатином**

Показатели	Исходно	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
АСТ, мккат/л	0,18±0,01	0,17±0,02	0,18±0,02	0,19±0,01
АЛТ, мккат/л	0,11±0,01	0,12±0,02	0,11±0,02	0,12±0,03
Мочевина, ммоль/л	6,8±1,1	6,7±1,2	6,8±1,2	6,6±1,3
Креатинин, ммоль/л	0,09±0,01	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02
Мочевая кислота, ммоль/л	0,29±0,02	0,28±0,03	0,28±0,03	0,26±0,06
КФК, ед/л	50,5±6,2	5,5±6,8	54,2±6,0	52,5±5,0

Выраженное благоприятное воздействие медостатина на основные атерогенные липиды крови (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ) можно объяснить его способностью ингибировать синтез холестерина на ранних этапах в печени в течение длительного периода времени, а также уменьшать концентрацию липопротеидов богатых ТГ (ЛПНП и ЛПОНП). Снижение уровня ТГ после приема медостатина в настоящем исследовании у больных АГ и СД 2 типа с исходной гипертриглицеридемией можно объяснить вышеизложенными данными. При СД 2 типа вследствие имеющейся резистентности периферических тканей к инсулину нарушен катаболизм липопротеидов с высоким содержанием ТГ, что приводит к циркуляции этих атерогенных частиц в крови в течение длительного времени и поддержанию триглицеридемии.

Переносимость препарата была хорошей. У 1 больного отмечался дискомфорт в эпигастриальной области, у 2 больных — изжога. Данные явления носили умеренно выраженный непостоянный характер и не потребовали отмены препарата.

#### **Выводы**

1. При АГ в сочетании с СД 2 типа имеет место дислипидемия (повышенное содержание ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, понижение уровня ЛПВП).

2. Медостатин обладает отчетливой гиполипидемической активностью и может применяться для коррекции нарушений липидного обмена у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

3. Медостатин обладает хорошей переносимостью и безопасен при длительном применении.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Рос. кард. жур. — 2005. — № 1. — С. 47–54.
2. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. — London, 1994.
3. Calles-Candon J et al. Coron. Art. Dis. — 1999. — № 10. — С. 23–30.
4. Kaplan N.M. New choices for the initial drug therapy of hypertension // Am. J Cardiol. — 1988. — № 51. — P. 1786–1788.
5. Laakso M. Diabetes Care Rev. — 1995. — № 3. — P. 408–422.
6. Steiner G. Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — № 3. — С. 6–9.
7. Ronnema T., Laakso M., Kallio V et al // Am J Epidemiol. — 1989. — Vol. 130. — P. 632–645.
8. Stamler J., Vaccaro O., Neaton S.D., Wentworth D. Diabetes Care. — 1993. — № 16. — P. 434–444.
9. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al // Br. Med. J. — 1998. — № 16. — P. 823–828.
10. Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. et al // Diabetologia. — 1989. — № 6. — P. 361–369.
11. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in Scandinavian Simvastatin Survival Study // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 2661–2667.

Поступила 15.12.2005

УДК 618.19 – 006.6 – 091.5

## КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АУТОПСИЙ БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л. Ачинович, Т.И. Пригожая, В.Э. Нитиш,  
О.А. Голубев, Э.А. Надыров, Э.В. Туманов

Гомельский областной клинический онкологический диспансер  
Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельское областное патологоанатомическое бюро

Проведен анализ медицинской документации женщин, умерших от рака молочной железы в Гомельском областном онкологическом диспансере. Установлено, что наиболее частыми причинами смерти больных раком молочной железы является тромбоэмболия легочных артерий и его прогрессирование. Сочетание с патологией эндокринной системы выявлено у 72% больных, сочетание с другими злокачественными новообразованиями выявлено в 9,3%.

Ключевые слова: рак молочной железы, аутопсии, клиничко-анатомический анализ

## THE CLINICAL AND ANATOMIC ANALYSIS OF THE AUTOPSY'S RESULTS THE PATIENTS DIED OF THE BREAST CANCER

S.L. Achinovich, T.I. Prigojaja, V.I. Nitish,  
O.A. Golubev, E.A. Nadirov, E.V. Tumanov

Gomel Regional Oncological Dispensary  
Gomel State Medical University  
Gomel Regional Pathoanatomic Bureau

Breast cancer is the most often malignant tumour at women in Byelorussia (18,3%). The analysis of the medical documentation of the women died of the breast cancer in the Gomel regional oncological dispensary is carried out. It is established, that the most often reasons of death is pulmonary thromboembolism and its progressing. The combination of breast cancer to an endocrine system pathology is revealed at 72% of patients and the combination of breast cancer to other malignant tumours is revealed in 9,3%.

Key words: breast cancer, autopsy, the clinicoanatomic analysis.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин в Республике Беларусь (18,3%). Заболеваемость РМЖ в 2003 г. в Гомельской области составила 61,0 на 100 000 женского населения (68,7 — на 100 000 женского городского населения; 43,3 — на 100 000 женского сельского населения). Показатель смертности от РМЖ в 2003 г. в Гомельской области — 25,6 на 100 000 женского населения [1–4].

#### **Материалы и методы**

Произведен анализ медицинской документации 43 умерших от РМЖ женщин, тела которых подвергались аутопсии в патологоанатомическом отделении Гомельского областного онкологического диспансера за период с 1983 по 2004 гг. Для оценки распространенности опухолевого процесса использовалась классификация опухолей по системе TNM Международного противоракового союза (2002 г.) и международная гистологическая классификация опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003 г.).

#### **Результаты и обсуждение**

Возраст больных на момент летального исхода колебался от 29 до 82 лет. Средний возраст  $58,3 \pm 1,9$  лет. Наибольшее количество больных — 28 (65,1%) были в воз-

растном интервале 51–70 лет. У 9 пациентов (20,9%) была выявлена 2а стадия ( $T_2N_0$ ), 7 (16,3%) — 2б стадия ( $T_1N_1M_0$ ), 10 — (23,3%) — 3а стадия ( $T_1N_2$ ), 5 (11,6%) — 3б стадия, 12 (27,9%) — 4 стадия РМЖ.

В левой молочной железе опухоль локализовалась в 19 случаях (44,2%), в правой — в 23 (53,5%). В 1 случае (2,3%) имел место первично-множественный РМЖ с поражением обеих молочной желез. Узловая форма роста была выявлена в 39 (90,1%) случаях, отечно-инфильтративная в 4 (9,9%). При гистологическом исследовании выявлено преобладание опухолей с низкой дифференцировкой grade 3 — 26 опухолей (60,5%), grade 2 — 17 (39,5%). Протоковый рак встретился в 29 случаях (67,4%), рак из элементов терминальной протоково-дольковой единицы — в 12 (27,9%) случаях, дольковый рак — в 2 случаях (4,6%).

После радикального лечения умерло 29 больных (67,7%), после паллиативного — 14 (32,6%) (табл. 2). Наиболее частой непосредственной причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии (37,2%). На втором месте по частоте среди непосредственных причин смерти было прогрессирование РМЖ — 13 случаев (30,2%).

**Таблица 1**

#### **Непосредственные причины смерти больных РМЖ после радикального лечения**

Непосредственная причина смерти	Абс. число	%
ТЭЛА	11	37,9
Генерализация РМЖ	8	27,5
Печеночная недостаточность	1	3,4
Острая недостаточность кровообращения	1	3,4
Острый инфаркт миокарда	1	3,4
Тромбоз мезентериальных сосудов	1	3,4
Инфаркт мозга	1	3,4
Острая коронарная недостаточность	1	3,4
Кишечная непроходимость	1	3,4
Прогрессирование лимфолейкоза	1	3,4
Пневмония	1	3,4
Сепсис	1	3,4
<b>ВСЕГО:</b>	29	100

**Таблица 2**

#### **Непосредственные причины смерти больных РМЖ**

## после паллиативного лечения

Непосредственная причина смерти	Абс. число	%
ТЭЛА	5	35,7
Генерализация РМЖ	5	35,7
Печеночно-почечная недостаточность	3	21,4
Острая недостаточность кровообращения	1	7,1
<b>ВСЕГО:</b>	14	100

Из 43 пациенток симптоматическую терапию получали 2 больных (4,6%) 4 стадии; 1 больная (2,3%) — телегамматерапию; 4 больных (9,3%) — полихимиотерапию; 1 больная (2,3%) — лучевую и химиотерапию; 35 пациенток (81,4%) были подвергнуты оперативному лечению; в 5 случаях (11,6%) были произведены паллиативные операции (санитарная мастэктомия, мастэктомия по Холстеду); в 30 случаях (69,8%) — радикальные операции, из них у одной больной была произведена органосохранная радикальная резекция молочной железы, у 2 больных — мастэктомия по Пейти, у 6 больных — мастэктомия по Маддену, у 21 больной — мастэктомия по Холстеду. В 9 случаях (20,9%) было произведено только оперативное вмешательство; в 26 — комбинированное лечение (оперативное и химиолучевое). В 1 случае произведена мастэкто-

мия по Холстеду с последующей химиотерапией, в 10 случаях — комбинация операций с телегамматерапией, в 14 случаях — комбинация операций с химиолучевой терапией.

В ближайшем послеоперационном периоде умерло 16 женщин (37,2%). Из них в раннем послеоперационном периоде (до трех суток) — 7 (16,3 %). Из 16 больных у 13 была произведена радикальная операция, у трех — паллиативная. Из 16 больных у 10 непосредственной причиной смерти была ТЭЛА, у 2 — острая недостаточность кровообращения, у 1 — инфаркт мозга, у 1 — пневмония, у 1 — тромбоз мезентериальных сосудов, у 1 — печеночно-почечная недостаточность.

У 7 больных опухоль локализовалась только в молочной железе, у 36 из 43 умерших при исследовании были найдены метастазы (табл. 3).

Таблица 3

## Частота поражения органов и тканей метастазами

Локализация метастазов	Абс. число	%
Лимфоузлы	34	79,1
Печень	15	34,9
Лёгкие	15	34,9
Плевра	12	27,9
Кожа	5	11,6
Надпочечники	4	9,3
Кости	8	18,6
Щитовидная железа	1	2,3
Послещитовидные рубцы	1	2,3
Брыжейка тонкой кишки	2	4,6
Яичник	2	4,6
Большой сальник	2	4,6
Брюшина	3	6,9
Кишечник	1	2,3
Широкая связка матки	1	2,3
Поджелудочная железа	2	4,6
Клетчатка средостения	3	6,9
Вторая молочная железа	1	2,3
Почки	1	2,3

ВСЕГО:	43	100
--------	----	-----

Метастазы РМЖ наиболее часто выявлялись в плевре, легких, печени. На первом месте по частоте поражения, по нашим данным, находятся лимфоузлы (79,1%), чаще расположенные в верхней половине туловища. Поражение лимфоузлов нижней половины туловища встречается реже. Метастазирование в плевру (27,9%) у части больных сочеталось с метастазами в лимфатические узлы верхней половине туловища и в кожу грудной стенки. Метастазы РМЖ в легкие, обнаруженные у 34,9% умерших,

оказались множественными и двухсторонними. Метастазы в печень (34,9%) у всех больных оказались множественными и часто сдавливали желчные протоки. Метастазы РМЖ в кожу (13,9%) локализовались преимущественно на грудной стенке. Одиночный рецидив в области послеоперационного рубца наблюдался у одной пациентки (2,3%). Метастазирование рака в другую молочную железу отмечено у одной умершей (2,3%). При 4 стадии РМЖ у всех женщин имелись метастазы в 3–6 органах (табл. 4).

Таблица 4

## Стадия заболевания и метастазирование РМЖ к моменту смерти больных

Стадия	Всего больных	Число больных без метастазов	Число больных с метастазами РМЖ			
			1 орган	2 органа	3–6 органов	≥7 органов
2а	9	7	1	—	1	—
2б	7	1	3	—	3	1
3а	10	0	2	1	7	—
3б	5	0	—	4	1	—
4	12	0	0	0	11	1

Большинство летальных исходов — 30 (69,8%) наступило в первые 2 года после лечения. В течение первого года умерли все 12 больных 4 стадии и все 5 больных 3б стадии. Среди умерших в сроки от 6 до 12 лет преобладали больные с менее распространенными формами рака.

По данным историй болезней и протоколов вскрытий нами была произведена оценка состояния эндокринной системы. Эндокринная патология была обнаружена у 31 из 43 умерших больных (72%). Выявлены следующие поражения желез внутренней секреции:

- 1) опухоли (аденома поджелудочной железы) — 2 (4,6%);
- 2) воспалительные процессы (аутоиммунный тиреоидит — 4 (9,3%);
- 3) хронический интерстициальный панкреатит — 1 (2,3%);
- 4) прочие (ожирение — 11 (25,6%), аденоматозный зуб — 9 (20,9%), фолликулярные кисты яичников — 4 (9,3%), сахарный диабет — 4 (9,3%).

Сочетание рака с различными доброкачественными опухолями было выявлено в 14 случаях (32,6%). Лейкомиома матки обнаружена в 6 случаях (13,9%), аденома поджелудочной железы — в 2 случаях (4,6%), липома — 2 (4,6%), железисто-фиброзный полип эндометрия — 3 (6,9%), кавернозная гемангиома печени — 1 (2,3%).

Сочетание РМЖ с другими злокачественными новообразованиями выявлено в 4 случаях (9,3%). В трех случаях выявлено сочетание РМЖ и эпителиальных опухолей, в 1 случае — сочетание РМЖ и хронического лимфолейкоза 2 стадии, который развился синхронно с РМЖ 2а стадии. Смерть наступила через 9 лет после лечения в результате прогрессирования лимфолейкоза. В одном случае у больной РМЖ 3а стадии после комбинированного лечения через 3 года наступила смерть в результате прогрессирования РМЖ. На секции был выявлен метакронно развившийся рак правой молочной железы 2 стадии. В одном случае выявлен синхронный РМЖ 2б стадии и аденокарцинома желудка 1 стадии



на фоне аденоматозного полипа. Смерть наступила в ближайшем послеоперационном периоде в результате тромбоза мезентериальных сосудов.

В одном случае больная страдала аденокарциномой прямой кишки 1 стадии на фоне аденоматозного полипа. Через 10 лет после оперативного лечения у нее был выявлен РМЖ 2б стадии, спустя 3 года после комбинированного лечения РМЖ наступила смерть в результате генерализации опухолевого процесса в молочной железе.

#### **Выводы**

1. Наиболее частыми непосредственными причинами смерти больных РМЖ является тромбоэмболия легочных артерий и прогрессирование РМЖ.

2. Заболевания эндокринной системы выявлены у 72% больных РМЖ.

3. Сочетание РМЖ с другими злокачественными новообразованиями выявлено в 9,3%.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Дудниченко А.С., Дышлевая Л.Н., Садчикова М.В. Рак молочной железы. Стандарты, обследования и лечения: Метод рекомендации. — Харьков, 2004. — 56 с.

2. Поляков С.М., Мощик К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994–2003 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ., 2004.

3. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 1998. — 246 с.

4. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, WHO. — Lion, 2003.

*Поступила 17.11.2005*

**УДК 617.5**

### **ВИДЕО-АССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТРАВМ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

**А.С. Карпицкий, С.В. Панько, Р.И. Боуфалик,  
Л.А. Никитюк, А.В. Рыжко, А.М. Шестюк**

**Брестская областная больница  
Брестский государственный университет**

Обобщен опыт выполнения видеоторакоскопических вмешательств у пациентов Брестской областной больницы.

Показана эффективность видеоторакоскопических вмешательств не только при травмах и проникающих ранениях грудной клетки, но и субплеврально расположенных доброкачественных опухолях, а также как первый этап хирургического лечения рака легкого с солитарным контрлатеральным метастазом.

Ключевые слова: видеоторакоскопия, грудная клетка, травма, опухоль.

### **VIDEO ASSISTED THORACIC SURGERY FOR TREATMENT OF THORACIC TRAUMA AND LUNG TUMORS: REVIEW OF CLINICAL TREATS**

**A.S. Karpitzky, S.V. Panko, R.I. Boufalik,  
L.A. Nikitiuk, A.V. Ryzhko, A.M. Shestiuk**

**Brest Regional Hospital  
Brest State University**

The result of 34 video assisted operated patients within two last years was assessed.

Video assisted thoracic bullectomy and pleurodesis is associated with better outcomes and short the hospital stay of patients with chest trauma. Video assisted minor resections is the operation of choice to radical treatment of benign subpleural neoplasms. The operation is also useful as first stage in surgical treatment of malignant tumors those localizations.

Key words: video assisted, thorax, surgery, trauma, tumor.

### **Введение**

Золотым стандартом при диагностике травм и заболеваний грудной клетки являются физикальное обследование, рентгенография и компьютерная томография (КТ) грудной клетки, аортография и бронхоскопия. Перечисленные обследования надежны в диагностике патологии крупных сосудов, паренхимы легкого, трахеи, бронхов и костей. Однако видеоторакоскопические пособия более информативны при определении источника гемоторакса, повреждения диафрагмы, а также при изучении распространенности, дифференциальной диагностике и верификации объемных процессов в средостении и грудной клетке. Эндоскопические операции в торакальной хирургии стали шире применяться в практике из-за малой травматичности, короткого послеоперационного периода, снижения частоты послеоперационных осложнений [4]. В ряде случаев видеоторакоскопические операции позволяют избежать выполнения пробных и необоснованных торакотомий при злокачественных опухолях легких и средостения, травмах и ранениях грудной клетки, а также оперировать больных с низкими функциональными показателями [3].

### **Материалы и методы**

Обобщен опыт выполнения видеоторакоскопических вмешательств у 34 пациентов отделения торакальной хирургии Брестской областной больницы в течение последних полутора лет (с 2002 года по август 2004 г.). 12 пациентов лечились по поводу рецидивирующего пневмоторакса; 10 пациентов обследовались с предварительным диагнозом: «Опухоль средостения»; 3 человека пролечены по поводу рецидивирующего гидроторакса; в 4 случаях видеоторакоскопия применена при травмах и ранениях грудной клетки, и у 5 больных эндоскопическая методика применена при субплеврально расположенных образованиях в легких. В 20 случаях выполнялись лечебные мероприятия, в 14 — диагностические. Диагностическая торакоскопия выполнялась с использованием аппарата «Эскулап» с формированием торакопортов в 4-м межреберье по передней подмышечной линии и в 6-м межреберье по средней подмышечной линии, через которые в плевральную полость вводились оптика и манипулятор.

Лечебные оперативные вмешательства при рецидивирующих пневмотораксах заключались в электрокоагуляции булл с плевродезом либо видеоассистированной атипичной резекции легкого. Для облитерации плевральной полости применялся химический плевродез (96% спиртом либо йодонатом с тальком), физический плевродез (электрокоагуляция межреберных промежутков до средней подмышечной линии и скарификация плевры от средней подмышечной линии до грудины). При видеоассистированной резекции легкого формируется дополнительный порт для введения в плевральную полость сшивающего аппарата «AUTO SUTURE» серий TA 30 48S и TA45 48S.

### **Результаты**

Выполнение видеоторакоскопии при травмах и проникающих ранениях грудной клетки в 4 случаях позволило установить источник и объем кровотечения, произвести адекватное дренирование плевральной полости с целью предупреждения формирования свернувшегося гемоторакса и избежать открытой торакотомии. Больные выписаны из стационара и приступили к труду в среднем через 9,5 суток после травмы. При проведении открытых торакотомий у больных с аналогичными повреждениями и тяжестью общего состояния средние сроки лечения составили 14–16 суток. Основным противопоказанием к видеоторакоскопии при травмах считали нестабильную гемодинамику с подозрением на профузное кровотечение.

Из 10 больных с опухолями средостения видеоторакоскопическую биопсию образования с последующей морфологической верификацией удалось выполнить в 6 случаях, в том числе 4 больным с синдромом верхней полой вены, что позволило безотлагательно начать специфическое лечение. У 2 больных из этой группы из-за облитерации плевральной полости потребовалось выполнить диагностическую торакотомию. У 2 пациентов с опухолью легкого и визуализацией на компьютерной томографии органов грудной клетки контрлатеральных лимфоузлов средостения (подозрение на N3) проведенная видеоторакоскопическая биопсия лимфатических узлов позволила гистологически исключить метастатическое поражение их опухолью и выполнить радикальные операции.

Проведение видеоторакоscопии у больных с длительными рецидивирующими вторичными плевритами (при хроническом рецидивирующем панкреатите) позволило в 3 случаях достигнуть полной облитерации плевральной полости.

Внедрение видеоторакоscопических операций позволяет значительно расширить показания к хирургическому лечению больных, страдающих буллезной эмфиземой легких [2]. Оперативное лечение рецидивирующего спонтанного пневмоторакса методом видеоторакоscопической электрокоагуляции булл с плевродезом было эффективно в пяти из восьми случаев. Средняя продолжительность пребывания в стационаре этих больных составила 10,5 койко-дней, а послеоперационный период — 9,6 суток, тогда как при выполнении операций открытым способом эти показатели составили 16 и 12 суток соответственно. Неэффективность малоинвазивных операций наблюдалась, когда коагулировались буллы диаметром более 2 см. В этих случаях из-за массивного сброса воздуха по дренажам и коллабирования лёгкого на 3 суток выполнена торакотомия с атипичной резекцией буллезно измененных сегментов лёгкого. 4 больным при обнаружении при видеоторакоscопии единичных булл более 2 см выполнены видеоассистированные резекции легких, после чего рецидивы пневмоторакса не возникали.

Из пяти случаев выполнения видеоассистированных резекций лёгкого при субплеврально расположенных очаговых образованиях в четырех операции являлись радикальными, поскольку морфологически была подтверждена доброкачественность новообразований. Причем в одном случае предоперационный диагноз: «Множественные метастазы рака неустановленной первичной локализации в левое лёгкое и в правую долю печени» был исключен во время операции с помощью последовательно проведенных лапароскопии с биопсией печени и видеоассистированной резекции лёгкого.

#### **Клинические примеры:**

Больная Е., 1965 г.р. находилась на диспансерном учете у фтизиатров в течение 2 лет и 7 месяцев по поводу туберкуломы нижней доли левого лёгкого, от оперативного лечения воздерживалась. При контрольном обследовании выявлено дополнительное образование меньших раз-

меров в верхней доле левого лёгкого и очаговое образование в правой доле печени. Больная консультирована онкологом и с предварительным вышеуказанным диагнозом для морфологической верификации направлена в торакальное отделение. УЗИ органов брюшной полости: в правой доле печени (6–7 сегменты) визуализируются округлые гипоэхогенные образования без четких контуров, неоднородной структуры, диаметром до 23 мм. Rg-графия органов грудной клетки: в S-5 и S-8 левого лёгкого неправильно-округлой формы образования 1,5×1,0 см и 2×2,5 см с довольно четкими, но неровными контурами — «Туберкуломы левого лёгкого?». После операции установлен гистологический диагноз: «Капиллярные гемангиомы лёгкого и печени». В итоге больная снята с онкологического учета и выписана с выздоровлением на 7 суток.

Не менее интересен случай двухэтапного оперативного лечения больного с верифицированным периферическим раком левого лёгкого и признаками метастаза в верхнюю долю правого лёгкого.

У больного Л., 1941 г.р. верифицирован периферический рак левого лёгкого и заподозрен метастаз в верхнюю долю правого лёгкого. Больной дообследован: КТ органов грудной клетки — «признаки периферического рака S-6 левого лёгкого и метастазом в S-3 правого лёгкого»; КТ головного мозга — «объемный процесс головного мозга не выявлен»; сцинтиграфия костей скелета и печени — «равномерное накопление РФП»; стерильная пункция — «метастазов другой локализации не выявлено». Проведенные обследования подтвердили, что развитие онкопроцесса у данного пациента соответствует обязательным условиям отбора больных, у которых можно планировать «радикальное» удаление метастазов в легких [1]. Выполнена видеоассистированная атипичная резекция лёгкого, метастаз подтвержден гистологически. Через 5 дней после первой операции больному произведена радикальная операция на первичном опухолевом очаге, проведено специфическое лечение. Больной наблюдается в течение восьми месяцев.

#### **Выводы**

1. Видеоторакоscопическая диагностика является эффективным методом при травмах и проникающих ранениях грудной клетки,

позволяющим выбрать адекватную тактику ведения больных с данной патологией и сократить сроки лечения в стационаре.

2. Использование видеоторакоскопической пункционной биопсии при опухолевых заболеваниях органов грудной клетки позволяет в ряде случаев, когда исчерпаны диагностические возможности «золотого стандарта», принять решение о проведении безотлагательного специфического лечения либо операбельности злокачественного образования.

3. Видеоторакоскопическая электрокоагуляция булл диаметром до 2 см в сочетании с плевродезом является операцией выбора в лечении рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, тогда как при более выраженном буллезном процессе предпочтительнее выполнение видеоассистированной резекции легкого.

4. Видеоассистированные атипичные резекции легких при субплеврально распо-

ложенных очаговых образованиях могут рассматриваться в качестве радикальных операций при доброкачественных опухолях и как первый этап хирургического лечения больных раком легкого с солитарным метастазом в контрлатеральное легкое.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трахенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М: ГЭОТАР Медицина, 2000 — 600 с.

2. Шнитко С.Н. // Медицинские новости. — 2004. — № 7. — С. 35–40.

3. Lowdermilk G.A., Naunheim K.S. // Surgical clinics of North America. — 2000. — Vol. 80. — № 5. — P. 1535–1542.

4. Weissberg D., Schachner A. // Ann Ital Chir. — 2000. — Vol. 71. — № 5. — P. 539–543.

Поступила 20.10.2005

УДК 616.33-006

### ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

В.Л. Кожар, Ю.В. Крылов, В.В. Голубцов, А.Ю.Крылов

Витебский областной клинический онкологический диспансер

Витебское областное патологоанатомическое бюро

Витебский государственный медицинский университет

В настоящее время имеется устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями. Это в полной мере относится и к опухолям желудочно-кишечного тракта и желудка, в частности. В данной статье мы постарались выяснить на большом клиническом материале особенности сочетанного поражения желудка с другими органами и выявить преимущественное поражение отдельных органов, что позволит диагностировать вторые опухоли в более ранней стадии злокачественного процесса.

Ключевые слова: желудок, первично-множественный рак.

### PRIMARY MULTIPLE CARCINOMA OF STOMACH

V.L. Kozhar, Yu.V. Krylov, V.V. Golubtzov, A.Yu.Krylov

Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary

Vitebsk Regional Pathoanatomic Bureau

Vitebsk State Medical University

In the present time the stable tendency to the increasing number of patients with primary multiple malignant has been noted.

Based on the investigations of the long-term results of surgical treatment of patients with gastric carcinoma the authors tried to detect the peculiarities of combined lesion of stomach with involved organs and to reveal the predominant tumor localization of some separate organs.

This article lets physicians diagnose the secondary malignant tumors in the early stage of disease.

Key words: stomach, primary multiple carcinoma.

В настоящее время в онкологии сложился новый раздел, посвященный первично-множественным новообразованиям. Первично-множественные опухоли — это две или более самостоятельных злокачественных опухолей у одного и того же больного. Первично-множественные опухоли необходимо отличать от мультифокальных (мультицентрических), билатеральных и системных злокачественных новообразований. Мультифокальные или мультицентрические опухоли — это множественные опухоли в одном органе одинаковой гистологической структуры, билатеральные опухоли — опухоли в парных органах также одинаковой гистологической структуры. Системные злокачественные новообразования — это опухоли, возникшие в разных участках одной системы. Первично-множественными являются опухоли одинаковой или различной гистологической структуры, возникшие в разных органах, или опухоли в одном органе, но имеющие различную гистологическую структуру. Все первично-множественные злокачественные опухоли делятся на синхронные и метасинхронные. Синхронные — это две или более опухоли, которые диагностированы одновременно или интервал в их диагностике не превышает шесть месяцев. Метасинхронными опухолями признаются новообразования, если интервал между их выявлением превышает 6 месяцев.

Первым ученым, описавшим первично-множественные злокачественные опухоли, явился американский врач J. Pearson, который в 1793 году описал большую метасинхронным раком молочных желез и мат-

ки. Частота развития первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) не определена до сих пор. По данным литературы, частота ПМЗО колеблется от 0,35% до 13% всех больных злокачественными новообразованиями. В настоящее время имеется устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с ПМЗО [5], это в полной мере относится к опухолям желудочно-кишечного тракта и желудка в частности [4]. Yoshino K. и соавторы приводят данные, что частота выявления первично-множественного рака желудка возросла с 4,1% в 60–70-х годах до 10,4% в 70–80-х годах. Тем не менее, до настоящего времени в литературе нет единого мнения по многим вопросам диагностики и лечения первично-множественных опухолей желудка.

*Целью* нашего исследования явилось выяснение на большом клиническом материале особенностей сочетанного поражения желудка с другими органами и выявление преимущественного поражения отдельных органов. Разработка этого направления в проблеме ПМЗО позволит диагностировать вторые опухоли в более ранней стадии злокачественного процесса.

Нами проведен анализ имеющихся данных по первично-множественному раку желудка (ПМРЖ) в Витебской области с 1986 по 2002 год. За этот период выявлено 538 больных, у которых рак желудка сочетался с другими злокачественными опухолями. Если в 80-х годах это были единичные больные, то к 2002 году число их значительно увеличилось (табл. 1).

Таблица 1

**Частота первично-множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка**

Годы	Число больных	В % от общего количества больных
1986–1990	73	13,5
1991–1995	150	27,9
1996–2000	208	38,7
2001–2002 (за 2 года)	107	19,9
<b>Всего:</b>	<b>538</b>	<b>100%</b>

Еще более наглядным является график представленный на рисунке 1, отражающий абсолютное число больных ПМРЖ, выявленных за последние 17 лет.

Наши данные об увеличении частоты выявления ПМРЖ согласуются с результатами исследования К. Yoshino и соавторов, которые выявили рост числа больных ПМРЖ более чем в 2 раза за равные промежутки времени в 60–70 гг. и 70–80 гг. Из 538 больных ПМРЖ мужчин было 284 (52,8%), женщин — 254 (47,2%). Из 103 больных ПМРЖ, наблюдавшихся в Московском научно-исследовательском институте им. П.А. Герцена, мужчины составляли 52,4%,

женщины — 47,6%. Эти результаты исследования полностью совпадают с нашими данными, приведенными выше. Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что при ПМРЖ половые различия в частоте выявления опухолей желудка значительно меньше, чем при солитарных злокачественных опухолях, при которых соотношение мужчин и женщин доходит до 2,7:1. В Республики Беларусь в 2001 году при солитарных карциномах желудка соотношение числа больных мужчин к числу женщин было 1,6:1. В таблице 2 приведены данные о возрасте больных, в котором была выявлена полинеоплазия.

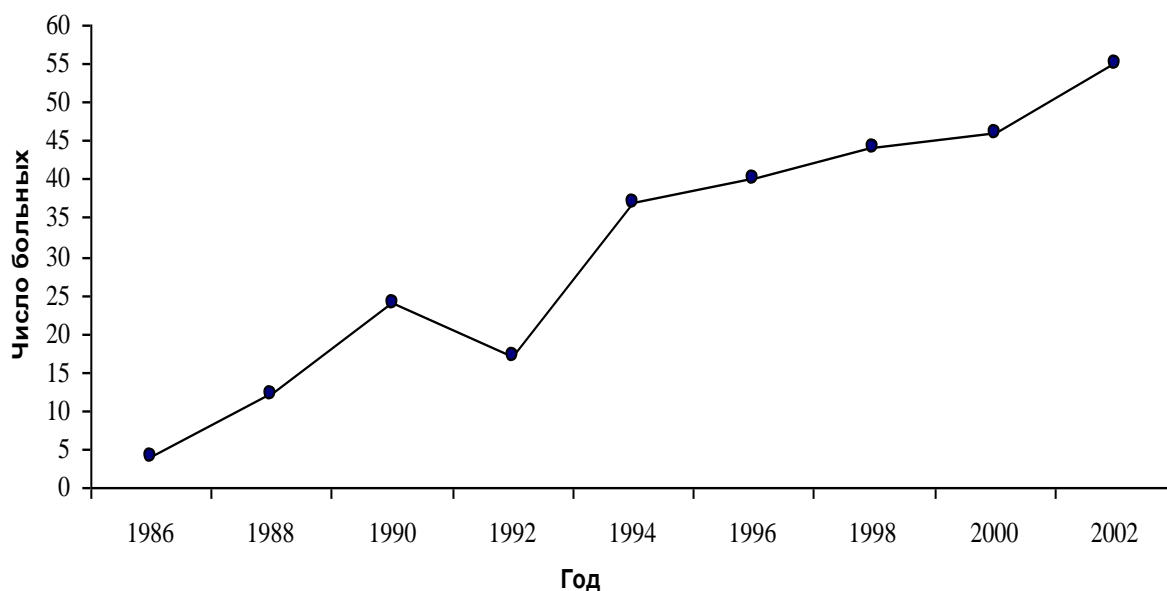


Рис. 1. Число больных раком желудка при полинеоплазии

Таблица 2

**Возраст больных на момент выявления первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка**

Возраст	Число больных	В % от общего количества больных
До 40 лет	8	1,5
40–49 лет	19	3,5
50–59 лет	65	12,1
60–69 лет	211	39,2
70 лет и старше	235	43,7
<b>Всего:</b>	<b>538</b>	<b>100%</b>

Средний возраст больных ПМРЖ составил 69 лет. Наши данные по возрасту больных соотносятся со сведениями японских авторов, которые сообщали о более

высокой заболеваемости лиц в возрасте старше 60 лет. Существующее мнение о том, что чаще болеют лица в возрасте до 40 лет, в анализируемом материале не под-

тверждается. Мы наблюдали полинеоплазию лишь у 8 больных в возрасте до 40 лет. Причем, соотношение женщин к мужчинам было 7:1. Самой молодой больной оказалась 25-летняя женщина, у которой сначала был диагностирован лимфогранулематоз, а через год — рак желудка. Структуру полинеоплазии в молодом возрасте до 40 лет составили в 4 случаях сочетание рака желудка со злокачественными новообразованиями яичников, шейки матки и эндометрия, в 2 случаях — лимфогранулематозом, в 2 случаях — синхронное поражение желудка с ободочной и прямой кишкой.

Наибольшую группу (43,7%) составили больные, возраст которых был более 70 лет. Самым пожилым пациентом с ПМРЖ оказалась 91-летняя женщина, у которой в 90 лет была диагностирована базальноклеточная карцинома кожи, а через год — рак желудка.

Среди 538 больных с ПМРЖ две опухоли диагностированы у 521 пациента, три — у 12 и четыре — у 4 больных.

Синхронное сочетание рака желудка с опухолями других локализаций выявлено в 130 случаях.

Таблица 3

**Частота первично-множественных синхронных злокачественных опухолей у больных раком желудка**

Локализация опухоли	Число больных	
	абсолютное	%
Ободочная кишка	2	16,1
Кожа	16	12,3
Легкие	15	11,5
Молочная железа	11	8,5
Почка	11	8,5
Предстательная железа	9	6,9
Пищевод	6	4,6
Прямая кишка	6	4,6
Мочевой пузырь	5	3,8
Шейка матки	5	3,8
Хронический лимфолейкоз	4	3,1
Ротоглотка	3	2,4
Полость рта	3	2,4
Яичник	3	2,4
Гортань	2	1,5
Губа	2	1,5
Щитовидная железа	2	1,5
Прочие локализации	6	4,6
<b>Всего:</b>	<b>130</b>	<b>100%</b>

Наиболее часто рак желудка синхронно сочетался со злокачественными опухолями ободочной кишки, кожи, легких, молочной железы, почек, предстательной железы, пищевода, мочевого пузыря и шейки матки. На указанные 10 наиболее частых локализаций приходится более 80% синхронных ПМРЖ. Лишь по одному разу рак желудка синхронно сочетался со злокачественными опухолями поджелудочной железы, фатерова соска, эндометрия, околоушной слюнной железы, придаточной пазухи, глаза.

При сравнении наших данных по синхронному ПМРЖ с данными литературы видно, что имеется совпадение позиций по частому сочетанию рака желудка со злокачественными опухолями толстой кишки, легких, молочной железы, пищевода. На достаточно большом материале мы не получили клинического подтверждения приоритетного синхронного поражения желудка и эндометрия, желудка и щитовидной железы. И наоборот, выявлено значительное количество больных, у которых

рак желудка синхронно сочетался с опухолевым поражением кожи и почек.

При синхронных ПМРЖ рак желудка в I стадии злокачественного роста установлен у 14,6% пациентов, во II — 30,2%, в III — 30,2%, в IV — 25,0%. По гистологической структуре среди злокачественных опухолей желудка диагностированы высокодифференцированная аденокарцинома — 8,8%, аденокарцинома средней степени дифференцировки — 44,2%, низкодифференцированный рак — 33,8%, недифференцированный рак — 11,8%, плоскоклеточный рак — 1,4%.

У 408 больных имел место первично-множественный метакронный рак желудка.

В 142 (34,8%) случаях первой выявлялась опухоль в желудке, а через 6 месяцев и более — новообразования в других органах и тканях. Значительно чаще — у 266 (62,5%) больных — рак желудка диагностирован у пациентов, лечившихся ранее по поводу других онкологических заболеваний. Эти результаты соответствуют литературным данным о преобладании больных с ПМЗН, у которых рак желудка является второй опухолью [5].

Из представленных в таблице 4 данных можно сделать вывод о том, что наиболее частыми объектами для развития второй опухоли среди больных раком желудка, получивших радикальное лечение, представляют собой желудочно-кишечный тракт (пищевод, ободочная и прямая кишки) —

21,1%, легкие — 16,2%, кожа — 11,8%, мочевыделительная система (почки, мочевой пузырь) — 6,6%, предстательная железа — 7,2%, молочная железа — 5,2%. На эти локализации приходится 70% всех последующих злокачественных новообразований при метакронных ПМРЖ. Эти данные необходимо учитывать при диспансеризации больных раком желудка. Именно грамотная работа с пациентами III клинической группы по раку желудка с учетом достаточной избирательности полинеоплазии поможет поставить диагноз второй злокачественной опухоли в более ранней стадии.

В литературе не нашел достаточного освещения вопрос о сроках появления второй опухоли у больных раком желудка. Нами проведен анализ данных, приведенных в таблице 5, по наиболее часто встречающимся локализациям злокачественных новообразований.

Оказалось, что в первые 5 лет после радикального лечения рака желудка наиболее часто возникает рак ободочной кишки, предстательной железы, легких, кожи, пищевода, молочной железы, поджелудочной железы, шейки матки и губы. Причем все случаи первично-множественного метакронного рака желудка и шейки матки, рака желудка и губы пришлось именно на этот срок наблюдения за больными. Преимущественно в ранние сроки (до 5 лет) мы наблюдали развитие рака ободочной кишки (50% больных этой локализации), предстательной железы (63,6%).

**Таблица 4**

**Структура полинеоплазии у больных первичным раком желудка при метакронном поражении**

Локализация второй опухоли	Число опухолей	
	абсолютное	%
Легкие	25	16,2
Кожа	18	11,8
Ободочная кишка	16	10,5
Предстательная железа	11	7,2
Пищевод	10	6,4
Прямая кишка	8	5,2
Молочная железа	8	5,2
Мочевой пузырь	5	3,3
Почка	5	3,3
Поджелудочная железа	4	2,6
Гортань	4	2,6
Слизистая полости рта	3	2,0



Шейка матки	3	2,0
Эндо метрий	3	2,0
Губа	3	2,0
Саркомы	2	2,0
Яичник	2	1,3
Щитовидная железа	2	1,3
Язык	2	1,3
Лимфолейкоз	2	1,3
Ротоглотка	2	1,3
Желудок	2	1,3
Слюнная железа	6	4,0
Головной мозг		
Прочие локализации		
<b>Всего:</b>	<b>153</b>	<b>100%</b>

В интервале от 5 до 10 лет выявлено наибольшее число больных раком легких, гортани, ободочной кишки.

В позднем сроке, более 10 лет после выявления и лечения рака желудка, среди ПМРЖ преобладал рак легких (48% больных этой локализации), кожи (66,7%), прямой кишки (50%), ободочной кишки (25%).

Таким образом, наблюдая за больными раком желудка в III клинической группе, следует помнить, что в раннем периоде — до 5 лет наблюдения вероятность развития

рака ободочной кишки, предстательной железы и легких наиболее высока. В период от 5 до 10 лет особое внимание необходимо обратить на легкие и ободочную кишку, а в период более 10 лет — на легкие, кожу, ободочную и прямую кишки.

Значительно чаще при ПМРЖ рак желудка является второй и последующей болезнью у больных, получивших лечение по поводу злокачественных опухолей различных локализаций. Мы наблюдали 266 больных с такой патологией.

Таблица 5

**Частота поражения злокачественными опухолями других органов у больных раком желудка в зависимости от сроков наблюдения**

Локализация второй опухоли	Число опухолей в зависимости от срока наблюдения		
	До 5 лет	5–10 лет	Более 10 лет
Легкие	6	7	12
Кожа	4	2	12
Ободочная кишка	8	4	4
Предстательная железа	7	3	1
Пищевод	4	3	3
Прямая кишка	2	2	4
Молочная железа	3	2	3
Почка	1	2	2
Мочевой пузырь	2	1	2
Поджелудочная железа	3	1	1
Гортань	1	3	—
Слизистая полости рта	2	1	1
Шейка матки	3	—	—
Эндо метрий	2	1	—
Губа	3	—	—
Прочие локализации	13	5	5
<b>Всего:</b>	<b>61 (39,9%)</b>	<b>37 (24,2%)</b>	<b>55 (35,9%)</b>

Из представленных в таблице 6 данных видно, что наиболее часто мы наблюдали рак желудка у больных раком кожи — 30,8%, молочной железы — 12,8%, губы — 8,0%, шейки матки — 5,6%, эндометрия и мочевого пузыря — 4,8%. На эти 6 локализаций приходится 66,8% опухолей. Следует отметить, что при сравнении сочетаний опухолей при метастазах ПМРЖ, когда рак желудка представлен первой опухолью или последующей, наблюдаются существенные различия. Рак желудка чаще развивается после злокачественных опухолей плоскоклеточного генеза (кожа, губа, шейка матки).

Практический интерес представляют сроки появления рака желудка после других злокачественных опухолей.

В 39,6% случаев злокачественных опухолей рак желудка диагностирован в срок до 5 лет наблюдения, в 28,9% — от 5 до 10 лет и 31,5% — свыше 10 лет.

Анализ отдельных локализаций злокачественных опухолей показал, что в первые 5 лет рак желудка наиболее часто развивался у больных раком кожи, молочной железы, легких и гортани. На эти четыре локализации приходится 60% опухолей желудка данной подгруппы.

Таблица 6

**Структура полинеоплазии при ПМРЖ в случаях развития рака желудка в качестве второй опухоли**

Локализация первой и последующей опухолей, предшествовавших раку желудка	Число опухолей	
	абсолютное	%
Кожа	84	30,8
Молочная железа	35	12,8
Губа	22	8,0
Шейка матки	15	5,6
Эндометрий	13	4,8
Мочевой пузырь	13	4,8
Ободочная кишка	10	3,7
Легкие	10	3,7
Гортань	10	3,7
Яичник	8	2,9
Саркомы различных локализаций	7	2,6
Предстательная железа	6	2,2
Прямая кишка	6	2,2
Почка	5	1,8
Щитовидная железа	5	1,8
Слизистая полости рта	5	1,8
Лимфогранулематоз	5	1,8
Ротоглотка, носоглотка	4	1,5
Меланома	4	1,5
Прочие локализации	6	2,2
<b>Всего:</b>	<b>273</b>	<b>100%</b>

Таблица 7

**Сроки выявления рака желудка у больных, получивших лечение по поводу злокачественных опухолей других локализаций**

Локализация первой опухоли	Число опухолей, предшествующих раку желудка		
	До 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет
Кожа	42	27	15
Молочная железа	9	10	16
Губа	3	5	14
Шейка матки	3	3	9

Эндометрий	3	4	6
Мочевой пузырь	6	4	3
Ободочная кишка	1	6	3
Легкие	8	2	—
Гортань	6	—	4
Яичник	5	—	3
Саркомы	3	4	—
Предстательная железа	2	2	2
Прямая кишка	2	3	1
Щитовидная железа	3	1	1
Лимфогранулематоз	1	2	2
Слизистая полости рта	2	1	2
Почка	1	2	2
Прочие локализации	8	3	3
<b>Всего:</b>	<b>108 (39,6%)</b>	<b>79 (28,93%)</b>	<b>86 (31,5%)</b>

Через 5–10 лет рак желудка чаще появляется у больных раком кожи, молочной железы и ободочной кишки.

Развитие рака желудка в поздние сроки (более 10 лет после лечения) наиболее часто выявлено у больных раком молочной железы, кожи, губы, шейки матки и эндометрия. На эти злокачественные новообразования приходится 69,8% всех раков желудка этой подгруппы.

Таким образом, наблюдая за онкологическими больными в III клинической группе, следует иметь в виду, что в раннем периоде — до 5 лет контроля наибольшая вероятность развития рака желудка у боль-

ных с опухолями кожи, молочной железы, легких и гортани. В период от 5 до 10 лет особое внимание необходимо обратить на больных раком кожи и молочной железы, а в позднем периоде (более 10 лет) — на больных раком молочной железы, кожи, губы и шейки матки.

Мы провели гистологическую оценку рака желудка при метакронном ПМРЖ. Приведенные в таблице 8 данные свидетельствуют, что по гистологической структуре рак желудка, развивающийся на фоне ранее перенесенного онкологического заболевания, является более агрессивным вследствие снижения степени дифференцировки.

Таблица 8

**Морфологическая оценка рака желудка при метакронном ПМРЖ**

Степень дифференцировки	Рак желудка как первая опухоль при ПМРЖ	Рак желудка как вторая опухоль при ПМРЖ
Высокодифференцированная аденокарцинома	12,5%	6,7%
Умереннодифференцированная	50,8%	41,6%
Низкодифференцированная	25,8%	38,0%
Недифференцированная	7,8%	12,4%
Неэпителиальная злокачественная опухоль	—	1,3%

Нами проведен анализ, в какой стадии опухолевого процесса диагностирован рак желудка при метакронном ПМРЖ. Общеизвестно, что диагностика рака желудка является пока еще нерешенной проблемой как в Республике Беларусь, так и в России. Статистические данные свидетельствуют, что одна треть больных раком выявляется в I–II стадии, вторая — в III стадии и третья — в IV

стадии. По данным нашего клинического материала, рак желудка, как вторая опухоль у больных, ранее лечившихся по поводу других злокачественных новообразований, диагностирован в I–II стадии в 30,1% случаев, III — в 32,2% и IV — в 37,7%. Высокая доля больных III клинической группы, у которых рак желудка выявляется в IV стадии, свидетельствует о снижении онкологической насторо-

женности у медицинских работников и необходимости более широко освещать проблемы первично-множественного рака.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурашулов Д.М. Множественные опухолевые поражения. Основные принципы лечения, прогнозирования и реабилитации больных с первично-множественными злокачественными опухолями. — Ташкент: Медицина, 1982.

2. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. — Кишинев, 1978.

3. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.

4. Федоров В.Д., Савчук Б.Д., Косарев В.А., Тугаринов А.И. Первично-множественные злокачественные опухоли пищеварительного тракта // Сов. мед. — 1979. — № 8. — С. 57–61.

5. Чиссов В.Н., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. — М.: Медицина, 2000.

6. Kaibara N., Maeta M., Jkegushi M. Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than stomach // Surg. Today. — 1993. — Vol. 23. — № 2. — P. 186–189.

7. Moertel C.C. Multiple primary malignant neoplasms. Their incidence and significance. — New York: Springer-Verlag, 1966.

Поступила 09.11.2005

УДК 616.718.19-001-083.98(035)

### ПОВРЕЖДЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ НЕРВОВ ТАЗА (обзор литературы)

М.М. Дятлов

Гомельский государственный медицинский университет

В статье подробно сообщается механогенез, морфогенез повреждений всех магистральных нервов таза и их крупных ветвей, травма которых часто приводит к необъяснимым или малопонятным нарушениям двигательной и чувствительной функции конечностей, а также к дисфункции половых и внутренних органов в области таза. Показаны ятрогенные повреждения нервов при операциях, даны советы, как их избежать. Даны конкретные рекомендации по диагностике и лечебным пособиям при травмах нервов таза.

Ключевые слова: перелом таза, нервы таза, пато- и морфогенез их повреждений, диагностика, лечение.

### AFFECTION OF GREAT NERVES OF PELVIS (literature review)

M.M. Dyatlov

Gomel State Medical University

The article dwells in details about mechanogenesis, morphogenesis of the affection of all great nerves of the pelvis and their larger branches whose injury results in unexplicable or in known violation of the motor and sensitive function of the extremities, and also to dysfunction of genitals and internal organs in pelvis region. Iatrogenic affections of nerves during operations are shown, devices how to avoid this are given. Detailed recommendations on diagnosis and medical manipulations at pelvic nerves injuries are given.

Key words: pelvic fracture, pelvic nerves, patho- and morphogenesis of their affection, diagnostics, treatment.

Повреждения магистральных нервов таза и их крупных ветвей относятся к одному из наиболее сложных в диагностике и лечении разделов травмы этой части тела. Они

являются часто основной причиной длительной нетрудоспособности и инвалидности после переломов костей таза, притом главным образом — в заднем полукольце.

По литературным данным, доля неврологических травм, осложняющих переломы тазового кольца различной сложности (А, Б, С — по классификации АО), колеблется от 0,7% до 15% [24]. В наблюдениях М.С. Reily и соавт., нервы таза при его нестабильных травмах (типа «В» — 39% и «С» — 61%) были повреждены у 21% больных [24]. Из них 37% пострадавших имели расстройства только чувствительности, тогда как у остальных 63% были выявлены двигательные и чувствительные нарушения. Н. Rieger и соавт. сообщают о 30% неврологических нарушений в связи с повреждением пояснично-крестцового сплетения при открытых повреждениях таза [25]. Но если учитываются только нестабильные травмы с вертикальным смещением (типа «С»), то частота повреждения нервов таза возрастает до 40–50% [11, 14, 15] и более [21].

Ф. Denis с соавт. предложил классификацию переломов крестца в зависимости от их локализации [6]. Переломы боковой массы крестца (зона I) чаще всего включали частичные повреждения L<sub>5</sub> нервного корешка, их частота равнялась 5,9%. Переломы крестцовых отверстий включали зону II (между боковой массой и каналом крестца), частота неврологической травмы, обычно вентральных корешков L<sub>5</sub>, S<sub>1</sub> или S<sub>2</sub>, составила 28,4%. Медиальные переломы крестцового канала (зоны III) имели наибольшую частоту неврологических нарушений — 58,8%. Около 80% этих неврологических расстройств нарушали функцию кишечника, мочевого пузыря и сексуальную функцию.

Эта классификация включала поперечный перелом крестца как травму зоны III (поскольку этот перелом не связан с нестабильностью тазового кольца, то его более уместно классифицировать как спинальную травму, которую лечат декомпрессией невральных элементов [6]).

Т. Pohlemann и соавт. выявили неврологические нарушения в первые дни после поступления пострадавших у 15,1% из 377 больных с переломами крестца [23]. По их мнению, степень неврологических нарушений больше зависит не от перелома крестца, а от степени нестабильности тазового кольца. Так, при стабильной травме типа «А» почти не было неврологических повреждений, при повреждении типа «В» частота повреждений

нервов таза составила 10%. Но при нестабильных смещениях типа «С» частота травмы нервов достигла: 32,6% — в случае трансаларных переломов крестца (I зона Ф. Denis), 42,9% — при трансфораминальных его переломах (II зона Ф. Denis) и 63,6% — при центральных переломах, т. е. канала крестца (III зона Ф. Denis). Дополнительным указателем на опасность неврологических расстройств являются отрывные, оскольчатые и с двухсторонней линией переломы крестца.

Но после открытых травм тазового кольца типа «С» (как установили авторы из этой же Ганноверской высшей медицинской школы [21] в результате наблюдений за больными в течение 2,5 лет) неврологические нарушения были у 60% пострадавших (у 18 из 30), а после повреждений типа «В» — у 21% (у 6 из 22) травмированных. После травмы типа «С» параличи выявлены у 38,8% из указанных 18 больных, а нарушение чувствительности — у 61,2% из этих же 18 пострадавших. После травмы типа «В» не было параличей, отмечено только нарушение чувствительности — у 27,2% (у 6 из 22) больных [21].

Анатомические исследования Ф. Denis с соавт. [6] показали, что верхние крестцовые корешки S<sub>1</sub> и S<sub>2</sub> занимают только 1/3–1/4 их отверстия, тогда как нижние — только около 1/6 крестцового отверстия. Это может объяснить гораздо меньшую частоту компрессионных повреждений нервных корешков в пределах крестца.

Нарушение функции магистральных нервов при повреждениях костей таза часто распознается не сразу, а спустя 1–2 месяца после травмы [2, 12]. Запоздалая диагностика объясняется низкой информативностью неврологической клиники, особенно на фоне тяжелого состояния больного в остром периоде травмы, часто наличием сочетанных и сопутствующих травм головы, груди, живота, позвоночника, отсутствием как конкретных жалоб пострадавшего на нарушение движений и чувствительности, так и целенаправленного исследования врачами двигательной и чувствительной функции нижних конечностей, а также и по той причине, что вторичное повреждение порой происходит позже, например, седалищного нерва — компрессией рубцами и спайками. В итоге первоначальное неврологическое обследо-

вание часто оказывается ненадежным, что не позволяет сделать оценку достоверной. Последующие неврологические исследования могут не помочь установить кратковременные, устранимые неврологические расстройства, они могут быть искажены психоэмоциональными, социальными или медико-юридическими вопросами. Но, тем не менее, при поступлении пострадавших важно и нужно определить функцию кишечника и мочевого пузыря, тонус сфинктера прямой кишки и чувствительность в области промежности [24]. Показаны раннее урологическое обследование и цистография, если подозревается повреждение крестцового сплетения [24]. Должно быть правилом обязательное обследование пострадавших при поступлении для выявления нарушения двигательной и чувствительной функции в пределах от L<sub>4</sub> нервного сегмента до нижних нервных крестцовых корешков — S<sub>5</sub> [24]. При повреждении седалищного нерва в тазовой локализации страдает в той или иной степени функция его ветвей — мало- и большеберцового нервов [8].

Раннее хирургическое восстановление анатомии заднего полукольца и жесткая стабилизация ценны для устранения компрессии корешков в месте переломов крестца или для предотвращения или прекращения тракции нервных корешков. Кроме того, вправление крестцовых переломов может потенциально сократить частоту вторично развивающихся неврологических расстройств из-за костной мозоли или фиброза [24].

V.M. Huitinen провел патологоанатомические исследования (сочетавшиеся с гистологическим и рентгеновским методами) 42 трупов с нестабильными повреждениями тазового кольца типа «В» и «С» и определил характер повреждения нервов между и возле отломков и их локализацию [13]. Повреждения нервов были выявлены в 48% случаев. При латеральных компрессионных переломах были сдавлены крестцовые нервы, тогда как при вертикально нестабильных повреждениях возникали тракция или разрыв вентральных корешков. В 12 случаях были выявлены травмы пояснично-крестцового нервного ствола, в 11 случаях — верхнего ягодичного нерва, в 6 — корешков конского хвоста, в 5 — вентральных ветвей S<sub>1</sub>–S<sub>3</sub> корешков, в 5 — запирающего нерва, в 3 случаях — вентральной

ветви L<sub>5</sub> корешка. Было установлено 21 тракционное повреждение, большей частью пояснично-крестцового ствола (часто при вывихах половины таза со значительной наружной ротацией и задневерхним смещением) и верхнего ягодичного нерва. Это объяснялось тем, что пояснично-крестцовый ствол расположен возле крестцово-подвздошного сустава, а верхний ягодичный нерв является относительно коротким и прочно прикреплен к ягодичным мышцам, а также легко повреждается осколками при переломах возле крестцово-подвздошного сустава. Повреждение запирающего нерва в наблюдениях V.M. Huitinen отмечалось нечасто, но оно случалось при разрыве заднего полукольца и не на уровне запирающего отверстия тазовой кости. В 15 случаях установлен разрыв нервов, чаще корешков конского хвоста, притом довольно дистально от отверстия, что не позволяло наблюдать во время ламинэктомии, которая выполнялась, естественно, задним доступом. Компрессионные повреждения нервов происходили реже. В 4 случаях обнаружена компрессия вентральных ветвей поясничных нервов отломками крестца.

Доля повреждений седалищного нерва вследствие перелома вертлужной впадины колеблется в пределах 10–20% [8, 16, 17]. Это происходит чаще при заднем смещении головки бедра. Например, E. Letournel and R. Judet, сообщая о 12% случаев травмы этого нерва при переломах костей таза у 469 больных, указывают на 75% его повреждений у тех из них, у кого перелом вертлужной впадины сопровождался задним вывихом бедра [17]. C.R. Rowe and J.D. Lowell показывают 35% повреждений седалищного нерва при смещении задней части (колонны) вертлужной впадины [26].

Ранняя диагностика повреждений магистральных нервов таза при травме его скелета крайне важна и, несмотря на то, что она затруднительна, все же возможна. Как бы она не была сложна, необходимо стремиться целенаправленно при поступлении обследовать травмированных, даже находящихся в тяжелом состоянии, чтобы выявить эти повреждения и своевременно предпринять необходимые пособия. К этим пособиям относятся срочное закрытое одномоментное вправление отломков таза, срочное или от-

сроченное оперативное вмешательство для устранения ущемления нервов или иные адекватные пособия на нервах и костях с внутренней их стабилизацией.

Ятрогенные повреждения седалищного нерва отмечаются в 5–11% [8, 17]. Это происходит во время внутреннего остеосинтеза вертлужной впадины, когда используются следующие оперативные доступы к ней: задний Кохера-Лангенбека, наружный расширенный трехлучевой доступ Миерс-Рабеша, а также наружный расширенный подвздошно-бедренный доступ Райнерта. Чрезмерная тракция нерва, неправильное положение подъемников и крючков, попадание сверла или спиц в нерв, продолжительное удержание коленного сустава в разогнутом положении во время операции — все это ведет к ятрогенному повреждению седалищного нерва. По наблюдениям P.R. Fassler и соавт., все первичные — травматические и вторичные — ятрогенные нарушения седалищного нерва, связанные с переломами вертлужной впадины, возникли из-за аксонотмезиса, т.е. разрыва самого нерва при сохранении его оболочек [8]. По данным других авторов [5, 19, 20], эти повреждения были нейропраксическими, т.е. с разрывом миелиновой оболочки и сохранением самого нерва.

При использовании заднего доступа Кохера-Лангенбека к вертлужной впадине в клинике E. Letournell and R. Judet доля ятрогенных повреждений седалищного нерва равнялась 18%, но снизилась до 9%, как только по ходу операции стали держать бедро разогнутым, а коленный сустав в согнутом положении, чтобы максимально устранить натяжение седалищного нерва [17]. Кроме того, E. Letournell and R. Judet указывали на возможность ятрогенного повреждения либо верхнего, либо нижнего ягодичного нерва при этом доступе. Верхний ягодичный нерв повреждается чаще вследствие чрезмерной тракции средней ягодичной мышцы, а нижний ягодичный — из-за значительного отведения большой ягодичной мышцы в медиальную сторону [17].

При повреждении седалищного нерва отмечается полный или частичный перерыв проводимости. Полный перерыв может быть обусловлен разрывом нерва, его размождением или сдавлением гематомой. Клинические проявления повреждений се-

далищного нерва касаются двигательных, чувствительных и трофических нарушений нижней конечности, а именно — задней группы мышц бедра, всей голени и стопы [8].

P.R. Fassler и соавт. при оперативных вмешательствах с целью ревизии седалищного нерва при нарушении его функции у всех 14 больных обнаруживали его непрерывность [8]. У 9 из них определялся ушиб с гематомой, у 4 пострадавших нерв имел нормальный вид, у 1 — седалищный нерв был зажат между отломками вертлужной впадины, которые частично рассекли его. В наблюдениях E. Letournell and R. Judet, седалищный нерв казался нормальным в 78% случаев — у 28 из 36 пострадавших, которым они выполняли остеосинтез вертлужной впадины [17]. По данным P.R. Fassler и соавт., малоберцовая порция седалищного нерва клинически была повреждена у каждого из 14 больных [8]. По сообщению H.C. Epstein, в 8 случаях из 13 седалищный нерв был ушиблен, в одном частично расщеплен, а в 4 — его вид был нормальный [7].

B. Gunterberger показал, что одностороннее сохранение функции S<sub>2</sub> и S<sub>3</sub> корешков достаточно для поддержания половой функции и сфинктера прямой кишки [10]. Велика частота дисфункции кишечника и мочевого пузыря после поперечных крестцовых переломов [6, 9, 27]. Половая дисфункция после тазового перелома является более частым осложнением. По сообщению V. M. Huittinen and P. Slätis, 16% мужчин и 3% женщин страдали от ослабленной половой функции. Приблизительно у 1/3 пострадавших мужчин при повреждениях была полная импотенция [14].

Как показали V.M. Huittinen and P. Slätis [14], при часто встречаемых неврологических повреждениях анатомическое вправление и жесткая стабилизация разрыва заднего полукольца могут обеспечить наилучшие условия для того, чтобы травмированный нерв восстановил свою функцию.

T. Pohlemann с соавт. сообщают, что на отдаленный результат лечения существенно влияет первичное или вторичное повреждение поясничного и крестцового сплетения и/или перелом крестца или вывих крестцово-подвздошного сустава [22]. Он вынужден это признать, объясняя причину 20% плохих клинических исходов

при полном восстановлении анатомии тазового кольца (хотя не отрицает, что после восстановления анатомии скелета таза достигается заметно более высокий процент отличных и хороших исходов).

Восстановление функции поврежденных нервов при травме костей таза начинается через 3 месяца и заканчивается, по мнению большинства авторов, спустя 2 года, но по сообщениям других [6], оно может происходить и позже — до 3 лет после травмы [7, 17] и даже до 4 лет — по опыту J.M. Matta [24]. При тракционных повреждениях более показано наблюдение, а при компрессии корешка — оперативное вмешательство. При тяжелых повреждениях нервов не отмечается их полное восстановление. Качество клинического восстановления поврежденных нервов таза после оперативных вмешательств, выполненных в пределах 3 недель после травм, по сообщениям E. Letournell and R. Judet, таково: полное — у 22% больных, почти полное — у 35%, частичное — у 30%, без восстановления — у 5% пострадавших, в 8% случаев исход не известен [17]. S.A. Majeed при исследовании 19 больных выявил полное выздоровление у 37% и частичное выздоровление у оставшихся 63% [18]. Он отметил, что восстановление нервной функции продолжалось в течение 2 лет после получения травмы. При неврологических повреждениях на уровне крестца и крестцово-подвздошного сустава, по данным O. Hersche и соавт., функция нервов в 45% не восстанавливается [12]. Другие исследователи сообщали о 50% полного выздоровления [24]. Напротив, V. M. Huittinen and P. Slätis не обнаружили никакого признака выздоровления у 32 пациентов, наблюдаемых в течение 5 лет [14].

Физиотерапевтическое лечение посттравматических невралгий и невритов седалищного нерва заключается в борьбе с болевым синдромом, расстройством кровообращения, в стимуляции регенеративного процесса в нерве, устранении причин, тормозящих регенерацию (сдавление рубцами и гематомой), а также в предупреждении образования грубых рубцов, деформаций, контрактур и атрофии мышц [1]. При сдавлении гематомой функциональное нарушение нерва подвергается быстрому обратному развитию, которому способствует применение

физиотерапевтического лечения [3].

А оперативные вмешательства на этих уровнях крайне проблематичны из-за сложности и опасности доступа. При повреждении седалищного нерва дистальнее большой седалищной вырезки предпринимают оперативную ревизию задним доступом, на котором выполняют адекватное вмешательство — невролиз или шов, как и при ревизии бедренного нерва (околоподвздошным медиальным доступом). Прямыми показаниями к операции является нарастание функционального дефицита нервов и отсутствие эффекта от консервативной терапии. При ущемлении запирательного нерва между отломками кости на операции их разводят, при вовлечении его (как и бедренного нерва) в костную мозоль также показана операция, на которой нерв освобождают и выполняют краевую резекцию кости [4].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев К.П., Стэльмах Т.Е. Физиотерапевтическое лечение посттравматического неврита седалищного нерва в сочетании с тяжелой травмой таза. — Саранск, 1991. — С. 3.
2. Черкес-Заде Д.И., Козырев В.А., Филатов О.М. Оперативное лечение повреждений седалищного нерва при переломах костей таза и проксимального отдела бедренной кости // Ортопедия, травматология, протезирование. — 1987. — № 6. — С. 15–19.
3. Шиманко И.И. Физиотерапия хирургических заболеваний и последствий травмы. — М.: Медгиз, 1962. — С. 142.
4. Barrick E.F., Church F. Entrapment of the Obturator Nerve in Association with a Fracture of the Pelvic Ring // J. Bone J. Surg. — 1998. — № 2. — P. 258–261.
5. Connolly J.F. and Yao J. Central fracture-dislocation of the hip with sciatic nerve injury // Nebraska Med.J. — 1986. — Vol. 71. — P. 42–44.
6. Denis F., Davis S., Comfort T. Sacral fractures: An important problem. Retrospective analysis of 236 cases // Clin Orthop. — 1988. — Vol. 227. — P. 67–81.
7. Epstein H.C. Posterior fracture-dislocations of the hip. Long-term follow-up // J. Bone J. Surg. — 1974. — Vol. 56-A. — P. 1103–1127.
8. Fassler P.R., Swionkowski M.F., Kilroy A.W., Routt M.L. and Tennessee N. Injury of the Sciatic Nerve Associated with Acetabular Fracture // J. Bone J. Surg. — 1993. — Vol. 75-A. — P. 1157–1166.
9. Gibbons K., Soloniuk D., Razack N. Neurologic injury and patterns of sacral fractures // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 72. — P. 889–893.
10. Gunterberg B. Effects of major Resection of the sacrum // Acta Orthop Scand. — 1976. — Vol. 162. — P. 1–38.



11. *Henderson R.C.* The long-term results of non-operatively treated major pelvic disruptions // *J Orthop Trauma*. — 1989. — № 3. — P. 41–47.
12. *Hersche O., Isler B., Aebi M.* Verlauf und Prognose von neurologischen Ausfällen nach Beckenringfracturen mit Beteiligung des Os sacrum und/oder Iliosakralgelenks // *Unfallchirurg*. — 1993. — Vol. 96. — P. 311–318.
13. *Huittinen V.M.* Lumbosacral nerve injury in fracture of the pelvis. Apostmortem radiographic and pathoanatomy study // *Acta Chir Scand*. — 1972. — Vol. 429. — P. 3–43.
14. *Huittinen V.M., Slätis P.* Nerve injury in double vertical pelvic fractures // *Acta Chir Scand*. — 1972. — Vol. 138. — P. 571–575.
15. *Huittinen V.M., Slätis P.* Fractures of the pelvis: Trauma mechanism, types of injury and principles of treatment // *Acta Chir Scand*. — 1972. — Vol. 138. — P. 563–569.
16. *Jacob J.R., Rao J.P. and Ciccarelli C.* Traumatic dislocation and fracture dislocation of the hip. A long-term follow-up study // *Clin. Orthop*. — 1987. — Vol. 214. — P. 249–263.
17. *Letournel E. and Judet R.* Fractures of the Acetabulum — New York: Springer-Verlag, 1993, II edition. — P. 211–219, 221–244, 311–315.
18. *Majeed S.A.* Neurologic deficits in major pelvic injuries // *Clin Orthop*. — 1992. — Vol. 282. — P. 222–228.
19. *Mears D.C. and Rubash H.E.* Pelvic and Acetabular Fractures — New Jersey: Slack, 1986. — P. 415–423.
20. *Mears D.C., Rubash H.E. and Sawaguchi T.* Fractures of the acetabulum. In *The Hip: Proceedings of the Thirteenth Open Scientific Meeting of The Hip Society*, 1985. — P. 95–113.
21. *Pohlemann T., Bosch U., Gänsslen A., Tscherne H.* The Hannover experience in management of pelvic fractures // *Clin Orthop*. — 1994. — Vol. 305. — P. 69–80.
22. *Pohlemann T., Gänsslen A., Schellwald O., Culemann U., Tscherne H.* Ergebnisbeurteilung nach instabilen Verletzungen des Beckenrings // *Unfallchirurg*. — 1996. — Vol. 99 (4). — P. 249–259.
23. *Pohlemann T., Gänsslen A., Tscherne H.* Die Problematik der Sacrumfractur. Kinische Analyse von 377 Fällen // *Orthopäde*. — 1992. — Vol. 21 (6). — P. 400–412.
24. *Reilly M.C., Zinar D.M., Matta J.M.* Neurologic Injuries in Pelvic Ring Fractures // *Clin Orthop*. — 1996. — Vol. 323. — P. 28–36.
25. *Rieger H., Winde G., Brug E.* Die offene Beckenfractur — eine Indikation zur Laparotomie // *Chirurg*. — 1998. — Vol. 69. — P. 278–283.
26. *Rowe C.R. and Lowell J.D.* Prognosis of fractures of the acetabulum // *J. Bone J. Surg*. — 1961. — Vol. 43-A. — P. 30–59.
27. *Roy-Camille R., Saillant G., Gavga G.* Transverse fracture of the upper sacrum. Suicide jumper's fracture // *Spine*. — 1985. — № 10. — P. 838–845.

Поступила 05.10.2005

УДК 616.149-008.341+616.33-002

## ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИОННАЯ ГАСТРОПАТИЯ (обзор литературы)

Е.Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современной литературы в области изучения клинических и экспериментальных данных портальной гипертензионной гастропатии. В последние два десятилетия портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ) описана как новая нозологическая единица, которая относится к числу осложнений, возникающих у больных циррозами печени. Патогенез ПГГ полностью не изучен, но выявлена прямая зависимость между развитием портальной гипертензии и ПГГ. ПГГ является потенциальным источником кровотечений у больных циррозами печени. В связи с этим ПГГ привлекает внимание исследователей.

**Ключевые слова:** портальная гипертензионная гастропатия, цирроз печени, портальная гипертензия, гастроинтестинальное кровотечение.

## PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY (literature review)

E.G. Malaeva

Gomel State Medical University

This article reviews the current literature in order to evaluate clinical and experimental data on the portal hypertensive gastropathy. In the last two decades, portal hypertensive gastropathy (PHG) has emerged as a new nosological entity that can be included among the complications of liver cirrhosis. Pathogenesis of PHG is not clearly defined, but there is very close relationship between portal hypertension and development of PHG. PHG is a potential source of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and portal hypertension. In this reason PHG attract attention of investigators.

**Key words:** portal hypertensive gastropathy, liver cirrhosis, portal hypertension, gastrointestinal bleeding.

Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ) — это синдром, характеризующий специфическое поражение слизистой оболочки желудка с присутствием или отсутствием характерной клинической симптоматики, часто имеющий место у больных с портальной гипертензией [17, 18].

ПГГ является распространенным осложнением портальной гипертензии. Частота ПГГ, по данным литературы, колеблется от 4% до 98% [6, 10, 20, 25]. Тяжесть ПГГ взаимосвязана с уровнем портальной гипертензии [6]. Отмечена также взаимосвязь между степенью ПГГ и классом тяжести цирроза печени (ЦП) по Child-Pugh. ПГГ более распространена у пациентов с классом тяжести В, чем А и С [6, 11]. Некоторые исследователи выявили взаимосвязь между классом тяжести ЦП В и С по Child-Pugh и прогрессированием ПГГ от легкой степени до тяжелой [16, 17]. ПГГ чаще встречается у больных с явлениями портальной гипертензии, связанной с циррозами печени, но также может быть у больных с внепеченочной окклюзией портальной вены, при синдроме Бадда-Киара [6]. Среди пациентов с ВРВП частота ПГГ коррелирует с размером варикозных вен: чем больше размер узлов, тем распространенность ПГГ выше [12, 20].

Частота ПГГ у больных с вновь выставленным диагнозом ЦП составляет 56%, у больных с существующим ЦП без кровотечений в анамнезе — 75%, а у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и варикозно расширенных вен желудка (ВРВЖ) в анамнезе — 91% [20].

Патогенез ПГГ сложен и до конца не изучен. Изменения слизистой оболочки желудка заключаются в дилатации и эктазии сосудов, микроциркуляторных нарушениях подслизистой оболочки с открытием артерио-венозных шунтов. Гемодина-

мические расстройства ассоциируются с уменьшением толщины слоя слизи на поверхности слизистой оболочки желудка [4]. Гипердинамическое состояние внутриорганичного кровотока при ПГГ сопровождается увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что вызывает циркуляторные нарушения практически во всех органах, включая желудочно-кишечный тракт, почки, легкие. Последствиями этого являются полнокровие и венозный застой слизистой оболочки желудка, что приводит к гипертрофии эндотелия сосудов и делает его чувствительным к повреждающим агентам [14]. Кроме того, подобные изменения гемодинамики способствуют увеличению выработки цитокинов, таких как туморнекротизирующий фактор альфа и простагландинов, которые активируют содержащуюся в слизистой оболочке желудка эндотелиальную NO-синтазу и эндотелин-1 [1]. Роль простагландинов в развитии ПГГ противоречива. Исследования у людей показывают как повышенный, так и нормальный или пониженный уровень простагландинов. В эксперименте на животных выявлено достоверное снижение уровня простагландинов [4]. Повышенная продукция NO, эндотелина-1, а также сосудистого эндотелиального фактора роста индуцируют полнокровие и венозный застой с образованием тромбов, разрывом венул и внутрислизистыми кровоизлияниями, что ухудшает жизненно необходимый транспорт кислорода и питательных веществ. Развившаяся гипоксия тканей и усиление перекисного окисления липидов с образованием реактивных форм кислорода определяют ишемический компонент в повреждении железистых клеток. В результате нарушения функции мукоцитов уменьшается вязкость слизи, что является

дополнительным фактором, снижающим резистентность слизистой оболочки желудка [1]. Снижение кровотока в слизистой оболочке желудка также снижает ее защитные свойства и замедляет репаративные процессы, в то время как общий кровоток желудка повышен и, в частности, в подслизистом, мышечном и серозных слоях [4]. Роль *Helicobacter pylori* в развитии ПГГ является спорной. Последние исследования доказывают отсутствие взаимосвязи между наличием, тяжестью ПГГ и инфицированием *Helicobacter pylori* [3, 4]. ПГГ с геморрагическими кровоизлияниями и отеком слизистой оболочки желудка не создает благоприятных условий для колонизации *Helicobacter pylori*. Снижение количества позитивных *Helicobacter pylori* с увеличением класса тяжести ПГГ свидетельствует об их маловероятной роли в патогенезе ПГГ и отсутствии причин для проведения стандартной эрадикационной терапии этой бактерии [3].

Клинические проявления ПГГ неспецифичны и могут отсутствовать или могут быть выражены незначительно. К ним относятся: ноющие боли в эпигастриальной области различной интенсивности, возникающие после еды или натощак; диспептические проявления; чувство «переполнения» в эпигастрии после приема небольшого количества пищи; феномен «быстрого насыщения». Объективно при осмотре пациента определяется умеренная болезненность при пальпации в эпигастриальной области [2].

В диагностике ПГГ центральное место принадлежит эндоскопическим методам исследования. Эндоскопическими признаками ПГГ являются утолщенные, высокие и гиперемированные складки слизистой оболочки желудка с очаговыми подслизистыми кровоизлияниями и наличием «сетчатого» или «мозаичного» рисунка по типу «змеиной кожи» [24]. Гистологически ПГГ характеризуется увеличением подслизистых артериовенозных соединений под мышечной пластинкой слизистой желудка, расширением капилляров и вен, утолщением стенок подслизистых артериол и распространенным подслизистым отеком [10, 23]. При исследовании ультраструктуры происходящих морфологических изменений слизистой оболочки желудка у боль-

ных ПГГ наблюдается диапедез эритроцитов через поврежденные участки эндотелия в интраэпителиальное пространство. Вышеуказанные изменения отличаются от гистологических особенностей гастрита [19]. ПГГ является динамическим состоянием [10, 16]. При повторных эндоскопических исследованиях патологические изменения слизистой оболочки могут прогрессировать в более тяжелые формы, а также могут подвергаться обратному развитию и иногда могут полностью исчезать. У 1/3 больных эндоскопические признаки ПГГ исчезли через 3 месяца от их первоначального появления. У 9% больных признаки ПГГ прогрессировали, у 56% больных — оставались стабильными [21]. Чаще регресс ПГГ наблюдается у больных с портальной гипертензией нецирротического генеза (при перипортальном фиброзе, внепеченочной обструкции портальной вены) [12]. Если ПГГ существует более 3 месяцев, то частота регресса этого синдрома очень низка, а после 6 месяцев — невозможна [22].

На согласительной конференции по вопросам эндоскопии желудка при портальной гипертензии (Милан, Италия 19 сентября 1992 г.) и последующем III национальном конгрессе Новоитальянского эндоскопического клуба (NIEC) по изучению и лечению пищеводных варикозов была предложена характеристика поражения слизистой оболочки желудка при портальной гипертензии. NIEC выделил 4 основных элемента, характерных для поражения слизистой оболочки желудка при ПГГ:

- 1) мозаичность слизистой оболочки;
- 2) красные точки до 1 мм в диаметре;
- 3) вишнево-красные пятна более 2 мм в диаметре;
- 4) черно-коричневые пятна — нерегулярно расположенные пятна, остаются после промывания слизистой оболочки, связанные с кровоизлияниями в слизистую желудка.

В 1992 г. на конференции NIEC сгруппировал второй и третий признаки и назвал их «красные знаки», а черно-коричневые пятна были отнесены скорее к признакам внутрислизистого кровотечения, чем к признакам ПГГ [6].

Изменения слизистой оболочки в виде небольших полигональных участков розового цвета, слегка выступающих к центру и окруженных беловато-желтым контуром

по типу мозаики, было предложено определять как легкие. Изменения слизистой оболочки с наличием плоских красных пятен в центре розовой ареолы, не достигающих наружного контура расцениваются как умеренные, а в случае диффузно-красной окраски ареолы — как выраженные.

К. Тапоуе и соавт. классифицировали ПГГ по трем степеням тяжести: 1-я степень — небольшое покраснение слизистой оболочки, имеющее «застойный», но не мозаичный вид; 2-я степень — выраженное покраснение с участками возвышающейся отечной слизистой оболочки, разделенными тонкой белой сетью, или изменения по типу мозаики; 3-я степень — точечные геморрагии на фоне макроскопической картины, характерной для 2-й степени [1, 24]. Геморрагические проявления на слизистой оболочке желудка у больных ПГГ являются неблагоприятными прогностическими признаками. При этом отмечена прямая зависимость между тяжестью ПГГ, величиной портопеченочного градиента давления, индексом портальной полнокровия (отношение площади поперечного сечения воротной вены к средней скорости кровотока в ней), степенью дисфункции печени (согласно критериям Child-Pugh) и обратная зависимость между тяжестью ПГГ и выраженностью желудочных варикозов [24].

При ПГГ изменения слизистой оболочки желудка чаще локализуются в теле и дне желудка, но подобные изменения могут встречаться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, включая тонкий, толстый кишечник, прямую кишку [4, 23]. Распространенность поражения желудка при ПГГ: у 50% больных вовлекается в процесс весь желудок, у 24,2% больных — тело и дно желудка, у 7,6% больных — тело желудка и антральный отдел, у 9,5% больных — дно желудка, у 3% больных — тело желудка, у 5,7% больных — антральный отдел [20].

Портальная гипертензия может приводить к повышенному риску образования язв желудка у больных ЦП, в патогенезе которых лежит снижение защитных свойств и ухудшение перфузии слизистой оболочки желудка [2, 15]. ЦП классов В и С являются фактором риска возникновения пептических язв у больных ЦП [14]. Гастродуоденальные язвы встречаются у

23,4% больных ЦП (из них 12,5% — язвы желудка и 10,9% — язвы 12-перстной кишки), гастродуоденальные эрозии — у 31,2% пациентов. В результате исследования выявлено два фактора, влияющие на ульцерогенез у больных ЦП, это — выраженность ПГГ и употребление алкоголя [2].

Кроме эндоскопических методов диагностики ПГГ, в настоящее время применяются рентгенологические методы и компьютерная томография (КТ).

Радиографическими признаками ПГГ являются утолщение складок дна желудка при проведении рентгенконтрастного исследования с бариевой взвесью. Такие же признаки могут встречаться у больных с различными формами гастрита. Но сочетание у пациентов симптомов портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, ВРВП, ВРВЖ, расширенные вены передней брюшной стенки) и вышеописанных рентгенологических признаков позволяет предполагать наличие ПГГ [8].

Признаками ПГГ при проведении КТ является утолщение внутреннего слоя слизистой оболочки желудка, выявляемое в раннюю, позднюю и отсроченную фазы контрастирования (у 90% больных ПГГ) [13].

ПГГ является потенциальным источником острого или хронического гастроинтестинального кровотечения у больных циррозами печени [16]. Острые кровотечения вследствие ПГГ встречаются у 2,5% больных. Уровень смертности, связанный с острым кровотечением при ПГГ, составляет 12,5%. ПГГ является второй по частоте причиной желудочно-кишечных кровотечений у больных циррозами печени. После первого кровотечения вследствие ПГГ рецидивы наблюдаются очень часто — у 62–75% больных. Такие кровотечения редко угрожают жизни больного, но являются источником хронических кровопотерь. Хронические кровотечения встречаются у 10,8% больных [20].

Признаки кровотечения при ПГГ [22]:

1) клинические проявления гиповолемии (рефлекторная тахикардия, ортостатическая гипотензия);

2) анемия;

3) отсутствие видимых причин кровотечения, в том числе при проведении эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта (ФЭГДС, колоноскопия);

4) наличие разрыхленной слизистой оболочки желудка, из-под которой просачивается кровь.

Факторы, влияющие на развитие кровотечений при ПГГ [12, 21]:

- 1) время первого проявления ПГГ;
- 2) продолжительность существования признаков ПГГ;
- 3) размер и характер повреждений слизистой оболочки;
- 4) прогрессирующая ПГГ;
- 5) повышенный класс тяжести ЦП по Child-Pugh.

Лечение ПГГ и ее осложнений преимущественно консервативное. Оно направлено на снижение портального давления. Его можно снизить путем использования неселективных бета-блокаторов (пропранолол и надолол). В настоящее время их влияние на гемодинамику больных ЦП хорошо изучено. Блокада бета-адренорецепторов посредством пропранолола приводит к вазоконстрикции в спланхническом артериальном ложе, что способствует регуляции кровотока в слизистой оболочке желудка. В связи с этим неселективные бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора в терапии ПГГ [5, 9]. Основным препаратом для лечения ПГГ и профилактики кровотечений — пропранолол в суточной дозе 40–320 мг под контролем уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10]. Существует исследование с плацебо контролем, включавшее 56 пациентов ПГГ. В нем было показано, что пациенты, получавшие пропранолол, имели значительно более низкую частоту кровотечения, чем при применении плацебо в сроки наблюдения в 12 и 30 месяцев — 35% на 62% и 48% на 93% соответственно [1]. Доза препарата варьировала от 20 до 160 мг два раза в день. Доза препарата подбиралась до такой концентрации, которая снижает ЧСС в покое до 55 ударов в минуту (или на 25% от исходного уровня). В настоящее время для первичной профилактики кровотечений из ВРВП предлагается использование неселективных бета-блокаторов в сочетании со склеротерапией [7]. При наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов можно использовать нитраты (изосорбид-5-мононитрат и его аналоги) [5, 9]. У больных, рефрактерных к приему пропраноло-

ла, для профилактики кровотечения может быть предложено порто-кавальное шунтирование (TIPS) [10].

При появлении признаков острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оправдано назначение препаратов, снижающих давление в венах брюшной полости (соматостатина или его синтетического аналога октреотида). Эти препараты снижают кровоток в слизистой желудка, однако этот эффект носит транзиторный характер. Например, время действия октреотида оценивалось в 5 минут, причем его продленная инфузия снижения портального давления не давала, а повторное введение имело менее выраженный эффект [1, 25]. Применение соматостатина у больных с ПГГ, ассоциированным с кровотечением (26 человек), в дозе 250 мкг болюсно приводило к остановке кровотечения у всех пациентов [1]. Следовательно, рекомендуется применять соматостатин (октреотид) для остановки острого кровотечения, а бета-блокаторы — для профилактики его рецидива и контроля хронического кровотечения.

Эффективных эндоскопических методов остановки кровотечения при ПГГ не разработано. Балонная тампонада в этих случаях не применяется.

Таким образом, полнокровие и венозный застой слизистой оболочки желудка являются одними из последствий гемодинамических нарушений, характерных для портальной гипертензии. При действии агрессивных факторов расстройства микроциркуляции могут послужить причиной желудочных кровотечений. Лечебные мероприятия, направленные на снижение давления в воротной вене, лежат в основе профилактики и лечения этого осложнения, причем предпочтение отдается фармакотерапии [1, 5, 7, 9]. В настоящее время оптимальным лечением больных циррозом печени с портальной гипертензией является трансплантация печени [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гарбузенко Д.В.* Гастропатия, ассоциированная с портальной гипертензией // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 4. — С. 44–45.
2. *Auroux J.* Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrotic patients // Dig Disease

and Sciences. — 2003. — Vol. 48. — № 6. — P. 1118–1123.

3. *Batmanabane V.* Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with portal hypertensive gastropathy // *Med Sci Monit.* — 2004. — № 10 (4). — P. 133–136.

4. *Beck P.* Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia syndrom // *Gut.* — 2001. — № 49. — P. 866–872.

5. *Bosch J.* Current management of portal hypertension // *Journal of Hepatology.* — 2003. — № 38. — P. 54–68.

6. *Burak K.* Diagnosis of portal hypertensive gastropathy // *Curr Opin in Gastroenterol.* — 2003. — № 19. — P. 477–482.

7. *Chalasani N.* Primary prophylaxis against variceal bleeding // *Am J Gastroenterol.* — 2005. — № 100. — P. 805–807.

8. *Chang D.* Portal hypertensive gastropathy: radiographic findings // *Am J Roentgen.* — 2000. — № 175. — P. 1609–1612.

9. *Dagher L.* Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy // *Eur J of Gastroenterol and Hepatol.* — 2001. — Vol. 13. — № 1. — P. 81–88.

10. *Garcia N.* Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia // *Current treatment options in Gastroenterol.* — 2001 — № 4. — P. 163–171.

11. *Garcia-Tsao G.* Portal hypertension // *Curr Opin in Gastroenterol.* — 2005. — № 21. — P. 313–322.

12. *Gostout C.* Portal hypertensive gastropathy: much ado about nothing? // *Am J Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — № 10. — P. 2682–2684.

13. *Iscihara K.* Computed tomography features of portal hypertensive gastropathy // *J Comput Assist Tomogr.* — 2004. — № 28. — P. 832–835.

14. *Kamalaporn P.* Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2005. — № 21. — P. 1459–1465.

15. *Kitano S.* Does portal hypertension contribute to the pathogenesis of gastric ulcer associated with liver cirrhosis? // *J Gastroenterol.* — 2000. — № 35. — P. 79–86.

16. *Merli M.* The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1959–1965.

17. *Merkel C.* Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis // *Dig Liver Disease.* — 2003. — № 35 (4). — P. 269–274.

18. *Mesihovic R.* Portal hypertensive gastropathy // *Med Arch.* — 2004. — № 58(6). — P. 377–379.

19. *Mezava S.* Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation // *Am J Gastroenterol.* — 2001. — № 96(4). — P. 1155–1159.

20. *Primignani M.* Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2000. — № 119. — P. 181–187.

21. *Sarin K.* The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication // *Am J Gastroenterol.* — 2000. — № 95(10). — P. 2888–2893.

22. *Stewart A.* Gradind portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system // *Am J Gastroenterol.* — 2003. — № 98(8). — P. 1758–1765.

23. *Thuluvath H.* Portal hypertensive gastropathy // *Am J Gastroenterol.* — 2002. — № 97(12). — P. 2973–2978.

24. *Yoo H.* Accuracy and reliability of the endoscopic classification of portal hypertensive gastropathy // *Gastrointest Endoscopy.* — 2002. — № 56(5). — P. 675–680.

25. *Zhou Y.* Control of bleeding in portal hypertensive gastropathy // *J of Gastroenterol and Hepatol.* — 2002. — № 17. — P. 973–979.

Поступила 07.12.2005

УДК 616.98-036.12-097

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ

А.П. Демчило, С.В. Жаворонок

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты определения аутоантител у больных с хронической НСВ-инфекцией. Проведено сравнение значения органоспецифических (к печеночному специфическому липопротеину) и органонеспецифических (антинуклеарных и антимиохондриальных) аутоантител. Выявлено большее клиническое значение органоспецифических аутоантител — антител к печеночному липопротеину.

REGULARITIES AND CLINICAL SIGNIFICANCE

## OF AUTOANTIBODIES IN CHRONIC HCV-INFECTION

A.P. Demtchilo, S.V. Zhavoronok

Gomel State medical university

Results of the detection of autoantibodies in patients with chronic HCV-infection are presented. The comparison of importance of autoantibodies both organ specific (to liver specific protein) and organ non-specific (antinuclear and antimitochondrial) is done. The clinical significance of organ specific autoantibodies (to liver specific protein) is high.

**Введение**

Выявление сывороточных аутоантител представляет собой наиболее частый феномен аутоиммунизации при хронической HCV-инфекции, наблюдающийся у 45–60% больных [1]. Спектр органонеспецифических аутоантител достаточно широк и включает антинуклеарные (ANA, у 8–63% больных), антигладкомышечные (SMA, 5–65%), антимитохондриальные (AMA, 4–8%), антифосфолипидные — до 25%, антитиреоидные (10–20%), к печеночно-почечным микросомам (LKM-1, 0–20%), антитела к ДНК и нуклеопротеинам, антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA) [1, 5, 6.]. Чаше всего титры этих антител не достигают значений, являющихся диагностическими для той или иной патологии. Известно также, что при интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С возможно развитие разнообразных аутоиммунных синдромов — от бессимптомного появления аутоантител до клинически выраженного заболевания [4, 7]. Значение органоспецифических аутоантител, в частности, антител к печеночному липопротеину (анти-ЛППЧ) изучено мало. Отсутствуют данные о значении этих антител при хроническом вирусном гепатите С, а также на фоне проводимой противовирусной терапии. В настоящее время отсутствуют диагностические наборы для выявления этих аутоантител. В экспериментальных работах показано значение антител к ЛППЧ при развитии аутоиммунного гепатита у мышей [8].

**Цель работы** — изучение закономерности и клинического значения аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам при хронической HCV-инфекции.

**Материалы и методы**

Больные с хроническим гепатитом С обследовались на наличие антинуклеарных, антимитохондриальных антител и ан-

тител к печеночному липопротеину человека. В течение 2003–2005 гг. на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы (ГОИКБ) среди лиц, госпитализированных в отделение хронических вирусных гепатитов по клиническим показаниям с диагнозом «Хронический вирусный гепатит С», обследовано 173 пациента. Среди обследованных больных было 104 мужчины (60,1%) и 69 женщин (39,9%) в возрасте от 14 до 75 лет (средний возраст —  $39 \pm 14$  лет). По возрасту больные распределились следующим образом: до 20 лет — 8 человек (4,6%), 21–35 лет — 76 (43,9%), 36–50 лет — 51 человек (29,5%), более 50 лет — 38 человек (22%). У 112 больных диагноз был подтвержден обнаружением в сыворотке крови РНК HCV методом полимеразной цепной реакции. Генотип вируса определялся у 26 человек, при этом генотип 1b выявлялся у 12 человек, 3a — у 12 больных, 1b+3a — у 1 больного, 2a+3a — у 1 больного.

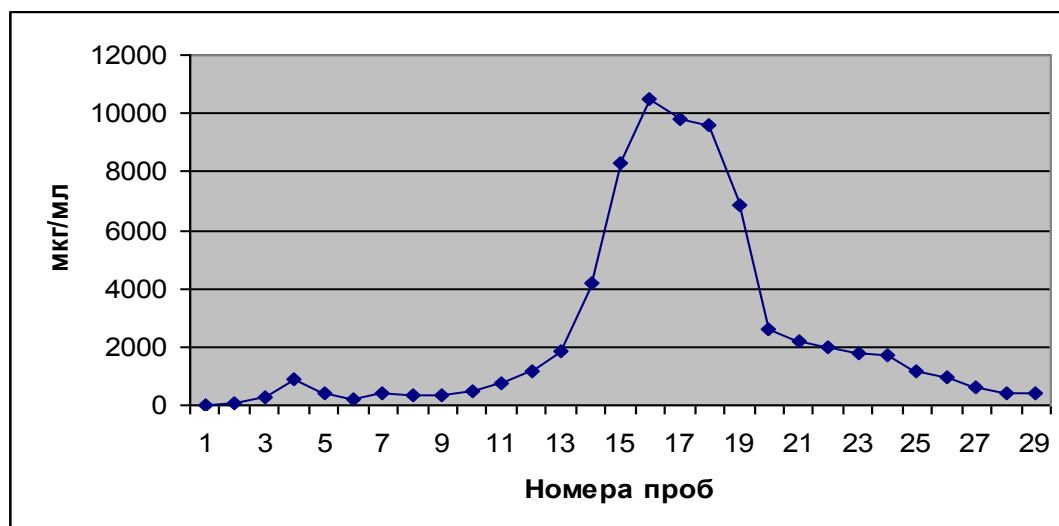
При ультразвуковом обследовании увеличение печени выявлено у 80 пациентов (46,8%), уменьшение — у 8 больных (4,7%), увеличение селезенки — у 64 (37,4%), портальная гипертензия — у 38 человек (22,2%), асцит имелся у 20 больных (11,7%). Варикозное расширение вен пищевода выявлено при ФГДС у 15 больных (8,8%). Биохимическая активность ХГС на момент обследования в стационаре отсутствовала у 17 больных (9,8%), была минимальной у 50 человек (28,9%), умеренной — у 100 человек (57,8%), высокой — у 6 больных (3,5%). При морфологическом изучении 54 биоптатов печени определялись гистологический индекс степени активности и стадия фиброза (по гистологическому индексу стадии хронизации). Минимальная гистологическая активность выявлена у 22 больных (40,7%), умеренная активность — у 29 (53,7%), выраженная — у 3 больных

(5,6%). Фиброз морфологически не определялся у 18 больных (33,3%), слабый фиброз (I стадия хронизации) выявлен у 11 (20,4%), умеренный фиброз (II стадия) — у 13 (24,1%), тяжелый фиброз (III стадия) — у 6 больных (11,1%), соответствовал циррозу печени (IV стадия) — у 6 больных (11,1%).

Антинуклеарные антитела определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора «ANA screen» фирмы «Orgentec», Германия, для качественного скрининга антител класса Ig G. Антимитохондриальные антитела АМА-M2 определяли методом ИФА с использованием диагностического набора «АМА-M2» фирмы «Orgentec», Германия, для количественного определения антител. Антитела к ЛПЧ определялись методом иммуноферментного анализа по методикам Жаворонка С.В. [3], Доценко М.А. [2] в нашей модификации.

Для получения ЛПЧ использовали печень случайно погибшего молодого человека с нормальной гистологической картиной печени. Ткань печени, забранную не позднее 5 часов с момента наступления смерти, разрезали на кусочки массой 0,2–0,5 г и пятикратно промывали 0,02 молярным трис- HCl буфером с pH 8,0, содержащим 0,25 моль сахарозы, и оставляли при температуре 4°C на ночь в десятикратном объеме указанного буфера. Затем ткань печени гомогенизировали на холоде при помощи плунжера и разводили промывающим буфером 1:2. Центрифугирование проводили в ультрацентрифуге «Avanti J-25» при 25 000 оборотов в минуту (74 200 g) в течение 4 часов при 4°C. Снимали верхний

слой всплывших липидов и собирали надосадочную жидкость в пробирки типа «Эппендорф». Разделение супернатанта на белковые фракции проводили методом гель-фильтрации на колонке, заполненной TSK гелем Toyopearl HW-65 F (TOYO-SODA, Япония) (1,6×40 см, объем 80 см<sup>3</sup>), уравновешенной фосфатным солевым буферным раствором, pH 7,2. Колонка была прокальбрована элюацией декстрана голубого и бычьего сывороточного альбумина. Холостой ход колонки составил 25 мл. Затем проводили фракционирование белков. На колонку наносили 3 мл образца, элюацию проводили фосфатным буферным раствором со скоростью 15 мл/ч. Пик белка, элюированный в объеме, соответствующему началу выхода голубого декстрана, был собран и использован как ЛПЧ. Исходя из характеристики TSK геля и выхода пика ЛПЧ в конце свободного объема колонки, молекулярная масса полученного белка составляет не менее 2 000 000 дальтон. Концентрация ЛПЧ во фракциях была определена в биохимической лаборатории института радиобиологии НАН РБ по методу Лоури. Оптическую плотность измеряли при длине волны 775 нм (референс — 475 нм) с помощью спектрофотометра для планшетов TECAN Safir II. Расчет концентрации белка проведен с помощью программного обеспечения «Magellan 5.02». В качестве контролей для построения калибровочной кривой использовали растворы бычьего сывороточного альбумина с известной концентрацией — 50, 100, 200, 400 и 800 мкг/мл.





**Рис. 1.** Концентрация белка во фракциях

Было получено два пика выхода белка — в 4-й и 16-й фракциях. Первый пик белка соответствовал пику выхода декстрана голубого, т.е. являлся фракцией, содержащей ЛПЧ. Установили, что концентрация ЛПЧ составляет 800 мкг/мл по белку.

Для проведения ИФА использовались реагенты НПО «Диагностические системы», Москва, — раствор для разведения сывороток, концентрат конъюгата, раствор для разведения конъюгата, фосфатно-солевой буферный раствор с твином (ФСРТ) для промывания, хромоген — тетраметилбензидин (ТМБ), субстратный буферный раствор (СБ), стоп-реагент — серная кислота с концентрацией 1 моль/л. Для сорбции использовали полученный препарат ЛПЧ с концентрацией 5 мкг/мл. Разведение проводили фосфатным буферным (рН 7,0). В лунки планшета вносили по 100 мкл раствора ЛПЧ. Инкубировали при комнатной температуре 24 часа и 5-кратно промывали раствором ФСРТ. Для уменьшения неспецифической сорбции в каждую лунку добавляли по 100 мкл 1% раствора альбумина. Инкубировали при температуре 37°C в течение 1 часа и также промывали 5 раз. В лунки планшета с сорбированным ЛПЧ вносили по 100 мкл сывороток исследуемых образцов, предварительно разведенных в 5 раз. Каждый образец сыворотки вносился в две параллельные лунки. Планшет инкубировали в термостате при температуре 37°C 60 минут, после чего промывали 5 раз ФСРТ. Концентрат конъюгата, содержащий антитела к иммуноглобулинам G человека, меченные пероксидазой хрена, смешивали с раствором для разведения и вносили в лунки по 100 мкл, инкубировали в термостате при температуре 37°C 30 минут, после чего промывали 5 раз ФСРТ. Далее вносили в лунки по 100 мкл хромоген-субстрата, содержащего тетраметилбензидин, и выдерживали в темном месте при комнатной температуре 15 минут. Ферментативную реакцию останавливали добавлением 50 мкл стоп-реагента. Измерение оптической плотности проводилось с помощью вертикального фотометра типа АИФ М/340 при длине волны рабочего фильтра 450 нм и фонового фильтра 620 нм. В ка-

честве отрицательных контролей использовались 12 образцов сывороток безвозмездных доноров, не имеющих хронических заболеваний, маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов и с нормальными биохимическими анализами. В лунках с отрицательными контролями оптическая плотность раствора была от 0,010 до 0,060 о.е. В качестве положительного контроля использовалась сыворотка больной аутоиммунным гепатитом, у которой оптическая плотность составляла более 0,200 о.е. Положительным считался образец, в котором оптическая плотность превышала среднюю оптическую плотность контролей в 4 раза.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2000, а также пакета статистического анализа данных STATISTICA v.5.0. Используются параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных. Применялись следующие статистические методы:

а) метод вариационной статистики Фишера-Стьюдента, статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $P < 0,05$ );

в) точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  для оценки значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах.

#### **Результаты и обсуждение**

Органоспецифические аутоантитела (анти-ЛПЧ) выявлены у 63 из 173 больных ( $36,4 \pm 3,7\%$ ). Органонеспецифические аутоантитела выявлялись значительно реже: антинуклеарные — у 15 из 116 больных ( $12,9 \pm 3,1\%$ ,  $p = 0,0001$ ), а антимитохондриальные — у 5 из 47 больных ( $10,6 \pm 4,5\%$ ,  $p = 0,0007$ ).

Проведено сравнение частоты выявления анти-ANA, анти-AMA и антител к ЛПЧ в зависимости от пола (мужчины, женщины), возраста (в возрастных группах до 40 лет и 40 лет и старше) и стадии заболевания (хронический гепатит и цирроз печени).

**Сравнение частоты выявления анти-ЛПЧ в зависимости от пола больных**

Пол	Анти-ЛПЧ + / анти-ЛПЧ –	Анти-ANA+ / анти ANA–	Анти-АМА+ / анти АМА–
Мужчины	44/60	9/60	4/26
Женщины	19/50	6/41	1/16
$\chi^2$ ; p	$\chi^2 = 3,91$ ; p = 0,04	$\chi^2 = 0$ ; p = 0,9	p = 0,4

Таблица 2

**Сравнение частоты выявления анти-ЛПЧ в зависимости от возраста больных**

Возраст	Анти-ЛПЧ + / анти-ЛПЧ –	Анти-ANA+ / анти ANA–	Анти-АМА+ / анти АМА–
До 40 лет	24/73	8/53	1/27
40 лет и старше	39/37	7/48	4/15
$\chi^2$ ; p	$\chi^2 = 13,0$ ; p = 0,0003	$\chi^2 = 0$ ; p = 0,9	p=0,07

Таблица 3

**Сравнение частоты выявления анти-ЛПЧ в зависимости от стадии заболевания**

Стадия заболевания	Анти-ЛПЧ + / анти-ЛПЧ –	Анти-ANA+ / анти ANA–	Анти-АМА+ / анти АМА–
ХГС	37/86	6/65	1/34
ЦПС	26/24	9/36	4/8
$\chi^2$ ; p	$\chi^2 = 7,38$ ; p=0,006	$\chi^2 = 3,26$ ; p=0,07	p=0,01

Выявлено, что значимо чаще встречаются антитела к ЛПЧ у мужчин, у больных старше 40 лет и при большей длительности инфицирования, т.е. на стадии цирроза печени, а также антимитохондриальные антитела на стадии цирроза печени. Значимых отличий в зависи-

мости от выявления антинуклеарных антител не выявлено. Затем было проведено сравнение частоты выявления повышенных уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ЛПЧ, анти-ANA и анти-АМА.

Таблица 4

**Сравнение частоты выявления повышенных уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ЛПЧ**

Повышенные значения лабораторных показателей	Анти-ЛПЧ + (n=63)	Анти-ЛПЧ – (n = 110)	p
Билирубин	32 (43,8 $\pm$ 5,8%)	41 (56,2 $\pm$ 5,8%)	0,05
АлАТ	36 (34,6 $\pm$ 4,7%)	68 (65,4 $\pm$ 4,7%)	0,5
Тимоловая проба	39 (43,3 $\pm$ 5,2%)	51 (56,7 $\pm$ 5,2%)	0,03
СОЭ	30 (50,8 $\pm$ 6,5%)	29 (49,2 $\pm$ 6,5%)	0,004
$\gamma$ -глобулины	30 (52,6 $\pm$ 6,6%)	27 (47,4 $\pm$ 6,6%)	0,004

Таким образом, у больных с наличием анти-ЛПЧ частота выявления повышенных уровней билирубина, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов достоверно выше, чем у больных без анти-ЛПЧ.

Выявлено, что у больных с наличием анти-ANA частота встречаемости повышенных уровней данных лабораторных показателей не отличалась от больных без анти-ANA. У больных без анти-ANA чаще имелись повышенные уровни АлАТ,

но различие недостоверно.

Достоверно чаще выявлялись только повышенные уровни тимоловой пробы, а частота выявления повышенных уровней остальных лабораторных показателей не отличалась от больных без анти-АМА.

Проведено также сравнение средних значений уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ЛПЧ, анти-ANA и анти-АМА.

Таблица 5

**Сравнение частоты выявления повышенных уровней билирубина, АлАТ,**

**тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ANA**

Повышенные значения лабораторных показателей	Анти-ANA + (n = 15)	Анти-ANA – (n = 101)	p
Билирубин	9 (16,4±4,9%)	46 (83,6±4,9%)	0,2
АлАТ	5 (7,8±3,4%)	59 (92,2±3,4%)	0,06
Тимоловая проба	10 (17,2±4,9%)	48 (82,8±4,9%)	0,1
СОЭ	7 (15,6±5,4%)	38 (84,4±5,4%)	0,3
$\gamma$ -глобулины	8 (19±6 %)	34 (81±6 %)	0,1

Таблица 6

**Сравнение частоты выявления повышенных уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-АМА**

Повышенные значения лабораторных показателей	Анти-АМА + (n = 5)	Анти-АМА – (n = 42)	p
Билирубин	4 (18,2±8,4%)	18 (81,8±8,4%)	0,1
АлАТ	4 (11,4±5,4%)	31 (88,6±5,4%)	0,6
Тимоловая проба	5 (19,2±7,9%)	21 (80,8±7,9%)	0,04
СОЭ	3 (18,8±10,1%)	13 (81,2±10,1%)	0,2
$\gamma$ -глобулины	3 (27,3±14,1%)	8 (72,7±14,1%)	0,07

Таблица 7

**Сравнение средних значений уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ЛПЧ**

Средние значения лабораторных показателей	Анти-ЛПЧ + (n = 63)	Анти-ЛПЧ – (n = 110)	p
Билирубин, мкмоль/л	30,8±4,4	22,7±1,9	0,026
АлАТ, мккат/л	0,59±0,09	0,64±0,07	0,3
Тимоловая проба, Ед	7,6±0,6	5,7±0,4	0,003
СОЭ, мм/ч	17,8±2,1	12,7±1,3	0,01
$\gamma$ -глобулины, %	22,1±0,8	19,6±0,4	0,001

У больных с наличием анти-ЛПЧ средние значения уровней билирубина, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов достоверно выше, чем у больных без анти-ЛПЧ.

Таблица 8

**Сравнение средних значений уровней билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-ANA**

Средние значения лабораторных показателей	Анти-ANA + (n = 15)	Анти-ANA – (n = 101)	p
Билирубин, мкмоль/л	25,2±2,9	28,3±3,2	0,4
АлАТ, мккат/л	0,4±0,06	0,59±0,06	0,1
Тимоловая проба, Ед	9±1,4	5,9±0,4	0,007
СОЭ, мм/ч	23±5	16±1,5	0,06
$\gamma$ -глобулины, %	23,2±1,9	20,2±0,5	0,02

У больных с наличием анти-ANA по сравнению с анти-ANA-отрицательными пациентами были достоверно выше средние значения тимоловой пробы и  $\gamma$ -глобулинов.

Таблица 9

### Сравнение средних значений билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, СОЭ и $\gamma$ -глобулинов в зависимости от выявления анти-АМА

Средние значения лабораторных показателей	Анти-АМА + (n = 5)	Анти-АМА – (n = 42)	p
Билирубин, мкмоль/л	44,6±16	28,1±4,4	0,005
АлАТ, мккат/л	0,67±0,13	0,69±0,09	0,5
Тимоловая проба, Ед	13,8±2,9	6,5±0,7	0,001
СОЭ, мм/ч	36±11,3	13,3±2	0,001
$\gamma$ -глобулины, %	24,3±3,5	19,5±0,69	0,02

У больных с повышенными уровнями анти-АМА средние значения уровней билирубина, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов достоверно выше, чем у больных с нормальными значениями анти-АМА.

#### Выводы

1. Оптимизирован экспериментальный диагностический набор для определения органоспецифических антител (анти-ЛПЧ) методом иммуноферментного анализа (чувствительность 80%, специфичность 85%).

2. У больных с хронической HCV-инфекцией органоспецифические аутоантитела (анти-ЛПЧ) выявляются в 36,4% случаев. Органоспецифические аутоантитела по сравнению с анти-ЛПЧ выявляются значимо реже — ANA в 12,9% (p = 0,0001) и АМА в 10,6% (p=0,0007).

3. Органоспецифические аутоантитела (анти-ЛПЧ) чаще выявляются при хронической HCV-инфекции на стадии цирроза (p = 0,006), у мужчин (p = 0,04), у больных старше 40 лет (p = 0,0003). Выявлена связь циркуляции антимитохондриальных антител со стадией заболевания — у больных циррозом печени АМА выявляются достоверно чаще (p=0,01).

4. У больных с наличием анти-ЛПЧ достоверно чаще выявляются повышенные уровни билирубина, тимоловой пробы и  $\gamma$ -глобулинов. Средние значения уровней билирубина, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов у данных больных также достоверно выше, чем у больных без анти-ЛПЧ.

5. У больных, имеющих АМА, достоверно чаще выявляются повышенные уровни тимоловой пробы. Средние значения уровней билирубина, тимоловой пробы, СОЭ и  $\gamma$ -глобулинов у данных больных также достоверно выше, чем у больных без АМА. ANA-положительные пациенты отличались от ANA-отрицательных только по значениям тимоловой пробы и  $\gamma$ -глобулинов.

6. На фоне проводимой противовирусной терапии у больных происходит образование аутоантител — анти-ЛПЧ — до 50% больных (p=0,012), ANA — до 20% больных (p=0,013), АМА — до 11% (p = 0,04). На фоне проводимой терапии у больных с анти-ЛПЧ были достоверно выше значения АЛТ (p=0,01). Через 3 месяца биохимический ответ на терапию имелся у 91% больных без анти-ЛПЧ и у 62% больных с анти-ЛПЧ (p = 0,012). Выявление органоспецифических антител (анти-ЛПЧ) до начала терапии является плохим прогностическим признаком эффективности интерферонотерапии. Необходимо обследование пациентов на анти-ЛПЧ до начала и в процессе терапии ИФН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Хронический гепатит С с аутоиммунными проявлениями. Тезисы доклада на конференции «Гепатит С (Российский консенсус)». — М.: Гепатитинфо, 2000.
2. Доценко М.Л. Уровни маркеров аутоиммунитета у больных острыми и хроническими гепатитами В и С и их прогностическое значение // Клиническая аллергология и иммунология. Иммунодиагностика и иммунореабилитация : Тр. 2-й Междунар. конф. и I съезда БААКИ. — Мн., 1998. — С. 146–147.
3. Жаворонок С.В. Гепатит В- и дельта-инфекция в регионе с умеренным уровнем «носительства» HBsAg: Автореферат диссертации д-ра мед. наук: 14.00.10, 14.00.30. — Витебск, 1990. — 32 с.
4. Ключарева А.А. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов В и С // Медицинские новости. — 2000. — № 11. — С. 7–12.
5. Czaja A.J. The variant forms of autoimmune hepatitis // Translated with permission of the American College of Physicians. — 1996. — Vol. 125. — P. 588–598.
6. Hadziyannis S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // J. of Viral Hepatitis. — 1997. — № 4. — P. 9–28.
7. Bayraktar Y, Bayraktar M, Guracar A et al. A comparison of the prevalence of autoantibodies in indi-

viduals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis. The role of interferon in the development of autoimmune diseases // Hepato-Gastroenterology. — 1997. — Vol. 44. — № 14. — P. 417–425.

8. Myozaki M., Kamiyasu M., Miura T. et al. Induction of autoimmune hepatitis and autoantibodies to liver antigens by neonatal thymectomy in mice // Clinical experimental immunology. — 1996. — Vol. 104. — P. 133–143.

Поступила 30.11.2005

УДК 616.34-008.1-089+616.342-002.44-06

## ПОКАЗАТЕЛИ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Е.Ю. Еремина, М.И. Литюшкина

Мордовский государственный университет

Представлены материалы исследования активности пищеварительных ферментов у 75 больных с осложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (кровотечения, перфорации) и у 75 больных с неосложненной формой заболевания. Выявлено, что развитие осложнений и операции сопровождаются нарушениями кишечного пищеварения. Негативные изменения, проявляющиеся кишечной диспепсией, прогрессируют с увеличением длительности заболевания и развитием осложнений.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, активность кишечных ферментов, кишечная диспепсия.

## INTESTINAL DIGESTION PATTERNS IN COMPLICATED DUODENAL ULCER PATIENTS

E.Yu. Eremina, M.I. Litushkina

Mordovian State University

The results of intestinal enzymes activity research among 75 complicated duodenal ulcer patients and (perforation, bleeding) and among 75 noncomplicated duodenal ulcer patients are presented. It is marked that complications and operations damage the intestinal digestion. Negative changes resulting to the intestinal dyspepsia correlate with length of the disease and development of complications.

Key words: duodenal ulcer, intestinal enzymes activity, intestinal dyspepsia.

### Введение

По мировой статистике, в последнее время отмечается рост числа осложненных форм язвенной болезни. Социально-экономическая нестабильность, скудность финансирования здравоохранения не способствуют снижению заболеваемости [3]. Увеличение осложненных форм язвенной болезни говорит о необходимости более разумного подхода к консервативным методам лечения этого заболевания [2]. Исследователи и клиницисты все чаще уделяют внимание изучению сочетанной патологии пищеварительных органов. Сведения об анатомических и физиологических исследованиях свидетельствуют о существовании между органами прямых и опосредованных нервно-гуморальных связей, из-за которых при заболевании одного из орга-

нов могут развиваться нарушения функции в других [1]. В связи с этим прогрессирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), развитие осложнений реализуется не без участия других органов и систем. В клинической картине осложненного течения язвенной болезни на фоне основных симптомов, присущих данному заболеванию, часто наблюдаются признаки нарушения кишечных функций. Изменение функционального состояния тонкой кишки не может не сказаться на дальнейшем течении язвенной болезни [4].

В этой связи *целью* нашего исследования было изучение активности кишечных ферментов у больных с осложненным течением язвенной болезни.

*Материалы и методы*

Состояние гидролитической активности тонкой кишки было изучено у 150 больных язвенной болезнью и 20 практически здоровых людей с помощью определения активности основных кишечных ферментов (мальтазы, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы, глицил-L-лейцилдипептидазы) в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки. Биоптаты были получены из луковицы двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом обследовании. Биохимические исследования проводились в Лаборатории физиологии питания Института физиологии РАН им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Все больные язвенной болезнью были подразделены на две группы. Первую составили пациенты с осложненным течением язвенной болезни: лечившиеся консервативно ( $n=31$ ) по поводу язвенного дуоденального кровотечения, оперированные с использованием паллиативных методов ( $n=21$ ) и радикальных ( $n=23$ ) при перфорации язвы двенадцатиперстной кишки, вторую — с неосложненным течением заболевания ( $n=75$ ).

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что у 62% больных при осложненном течении ЯБДК отмечаются признаки малабсорбции и у 44% — мальдигестии, при неосложненном течении заболевания, соответственно, в 52% и 39% случаев. В их развитии имеет значение нарушение мембранных гидролитических процессов, которые выражались в виде снижения ( $p<0,01$ ) активности основных кишечных ферментов. Наиболее низкая динамика активности наблюдалась у больных с осложненным течением заболевания. Так, активность глицил-L-лейцилдипептидазы снизилась на 75%, мальтазы — на 74%, аланинаминопептидазы — на 73%, щелочной фосфатазы — на 63% и белка — на 51% при сравнении с контрольной группой. При сравнении с неосложненным течением заболевания наиболее выраженное угнетение ферментативной активности наблюдалось у цитозольного фермента — на 38%, что отражает глубину дисрегенераторных нарушений. Нарушению ферментсинтетических процессов способствовало также и снижение белка на 14%. У мембранных ферментов, с наиболее выраженной активностью в зоне щеточной каймы, отмечалась незначительная динамика в виде снижения активности ( $p>0,05$ )

мальтазы на 2%, щелочной фосфатазы и аминопептидазы — на 1%.

В период рецидива заболевания до начатого лечения активность ( $p<0,05$ ) мальтазы составила 19%, щелочной фосфатазы — 33%, аланинаминопептидазы — 43%, глицин-L-лейцилдипептидазы — 45%, белка — 52%. После проведенного лечения в фазу клинико-эндоскопической ремиссии было выявлено дальнейшее снижение ( $p<0,01$ ) активности всех исследуемых ферментов, соответственно, до 17%, 18%, 24%, 28%, 47%.

В отдаленные сроки после проведенного лечения, в особенности после оперативных вмешательств по поводу осложнений язвенной болезни, наблюдалась очень низкая ( $p<0,01$ ) гидролитическая активность исследуемых ферментов. После ушивания язвенного дефекта активность мальтазы составила 12%, щелочной фосфатазы — 36%, аланинаминопептидазы — 44%, тогда как активность глицил-L-лейцилдипептидазы и белка повысилась по сравнению с пациентами, лечившимися консервативно. После резекции желудка мы также наблюдали низкую активность ферментов щеточной каймы, соответственно, 28%, 33%, 45% и усиление активности цитозольного фермента и белка, что явилось компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на выраженные нарушения у поверхности энтероцита.

По сравнению с контрольной группой ( $p<0,01$ ) у пациентов с осложненным течением и длительностью язвенного анамнеза менее 10 лет активность аланинаминопептидазы составила 19%, мальтазы — 24%, глицил-L-лейцилдипептидазы — 30%, щелочной фосфатазы — 33%, белка — 53%, более 10 лет, соответственно, 16%, 21%, 25%, 30%, 52%.

### **Обсуждение**

Динамическое наблюдение за больными с осложненным течением язвенной болезни свидетельствует о наличии симптомов кишечной диспепсии у больных и в период обострения, и в период ремиссии заболевания. Снижение гидролитической активности мембраносвязанных ферментов в период обострения язвенной болезни связано с истощением компенсаторных механизмов и срывом компенсаторных возможностей регуляторных систем. Наряду с изменением гидролитической актив-

ности наблюдалось снижение содержания белка, что также приводит к ослаблению резистентности слизистой оболочки тонкой кишки и нарушению ее регенерации. Отсутствие положительной динамики активности кишечных ферментов на фоне проведенной терапии обусловлено побочным воздействием лекарственных препаратов. С увеличением длительности заболевания возникающая «терапевтическая инфекция», возможно, станет индикатором сложных и до конца еще не изученных взаимоотношений, с одной стороны макроорганизма и факторов, снижающих его резистентность и вызывающих иммунодефицит, и, с другой стороны, эндоэкологии. При длительном течении заболевания, развитии осложнений, особенно после оперативных вмешательств, патоморфологические изменения двенадцатиперстной кишки при дуоденальных язвах имеют наиболее выраженный характер в связи со снижением компенсаторно-приспособительных возможностей гастродуоденальной слизистой оболочки и нарушением автоматизма функционирования органов пищеварения. Сравнительный анализ гидролитической функции тонкой кишки у больных, оперированных с использованием паллиативных методов (ушивание язвы) и радикальных (резекция желудка), показал, что характер способа оперативного вмешательства в отдаленные сроки после лечения не оказывает существенного влияния на пищеварительную функцию тонкой кишки, о чем свидетельствовала равнонаправленная динамика поведения всех исследуемых ферментов при их практически равных значениях.

#### **Выводы**

1. Развитие осложнений язвенной бо-

лезни и проведенные оперативные вмешательства негативно сказываются на клинической симптоматике дальнейшего течения заболевания. В значительном числе случаев она характеризуется появлением симптомов, указывающих на развитие нарушений основных кишечных функций. Энтеральные симптомы обусловлены снижением активности кишечных ферментов, осуществляющих мембранный этап пищеварения.

2. У больных с осложненным течением язвенной болезни в период ее рецидива очень низкие показатели активности гидролитической функции тонкой кишки, а после проведенного лечения наблюдается их дальнейшее снижение.

3. Функциональные признаки нарушения кишечного пищеварения наблюдаются на ранних стадиях развития заболевания и прогрессируют с увеличением язвенного анамнеза.

4. Все виды оперативных вмешательств, проведенные по поводу осложнений язвенной болезни, негативно отражаются на пищеварительной функции тонкой кишки.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Аруин Л.И. Клиническая морфология энтеропатий // Вестник Российской АМН. — 1994. — № 5. — С. 32–37.
2. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 3. — С. 8–10.
3. Лобанков В.М. Причины роста числа больных с осложненными формами язвенной болезни // Материалы конференции хирургов «Современные проблемы экстренного и планового хирургического лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки». — Саратов, 2003. — С. 14–16.
4. Tytgat G.N.J. Treatment of Peptic Ulcer. — Digestion, 1999. — P. 59.

Поступила 08.12.2005

УДК 615.83:616.12–005.4

## **ОЗОНОТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**Л.С. Ковальчук**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Изучена эффективность применения озонотерапии у 96 больных ишемической болезнью сердца как в виде монотерапии, так и в составе традиционной.

Установлено, что озонотерапия является высокоэффективным, экономически выгодным и перспективным методом лечения больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, озонотерапия, озонированный физиологический раствор, ректальная инсуффляция, санаторное лечение.

## OZONOTHERAPY AT CORONARY HEART DISEASE

L.S. Kovalchuk

Gomel State Medical University

The effectiveness of ozonotherapy in 96 patients with coronary heart disease has been studied both as the monotherapy and within the traditional.

It was revealed that ozonotherapy is a highly effective economically beneficial and perspective means of treatment of the patients with the coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease, ozonotherapy, ozonized physiological solution, rectal insufflation, sanatorium treatment.

Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является актуальной в связи с ростом частоты заболевания. ИБС — заболевание сердечной мышцы, обусловленное нарушением равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. В последние годы для нормализации кислородного обеспечения тканей начали использовать медицинский озон [1, 2]. Изменяя структуру липидов мембран, озон увеличивает деформируемость эритроцитов и тем самым улучшает реологические свойства крови. Он обладает сосудорасширяющим действием, значительно улучшает отдачу кислорода оксигемоглобином [3,4].

Вышесказанное ставит перед клиницистами задачу и дальше изучать влияние метода озонотерапии как в виде моно-, так и в составе традиционной терапии у больных ИБС.

**Целью** исследования явилось изучение эффективности озонотерапии у больных ИБС.

### **Материалы и методы**

Лечение было проведено у 96 больных стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте 46–75 лет (средний возраст 56 лет), мужчин и женщин, соответственно, было 58 (60%) и 38 (40%) человек.

Давность заболевания в среднем составила 8,5 лет. В анамнезе у 12 пациентов был инфаркт миокарда с формированием Q-зубца, 36 пациентов имели признаки гиперлипидемии, у 52 — артериальная гипертензия. Все пациенты практически отмечали приступы стенокардии напряжения при превышении индивидуального порога физиологических нагрузок

при антиангинальной терапии. Среди различных видов нарушений ритма чаще всего определялось изменение функции автоматизма (28%), возбудимости (15%), проводимости (30%), у 27% показатели ЭКГ были в пределах нормы. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (продолжительные нитраты, бета-блокаторы или антагонисты кальция) и антиоксидантную терапию. По мере необходимости артериальная гипертензия у них корректировалась ингибиторами ангиотензин превращающего фермента. Проводилось комплексное курсовое лечение в течение 3 недель.

Использовались 2 способа введения озонокислородных смесей: внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора (ОФР) и ректальная инсуффляция.

Работа проведена на установке УОГА-60-01 (г. Москва), которая предназначена для получения озонокислородной смеси. Концентрация озона измерялась в аппарате автоматически, а результат в цифровом виде отображалось на экране установки встроенное устройство каталитического разложения озона.

У 66 больных проведена озонотерапия (ОТ) в виде внутривенного капельного введения ОФР (концентрация озона 2,5–3,0 мг/л), 2–3 раза в неделю (всего 6–8 процедур) в комплексе санаторного лечения с включением показанных режимов движения, аэротерапии, щадящей бальнеотерапии, гидротерапевтических процедур, диетотерапии.

Ректальная инсуффляция газообразной озонокислородной смеси осуществлялась



при помощи шприца Жане у 12 больных с трудно выполнимой пункцией вены локтевого сгиба. Газ в количестве 50–500 мл с концентрацией озона 5–10 мкг/мл через специальный пластмассовый наконечник вводили в прямую кишку. Время введения озона составляло от 5 до 10 мин. Для выполнения данной процедуры предварительно проводили очищение кишечника с помощью очистительной клизмы.

Контрольную группу составили 18 человек, сопоставимые по полу и возрасту, получавшие ОТ как монотерапию в виде капельного введения ОФР (из числа городского населения).

Оценка состояния на протяжении лечения проводилась по клиническим признакам (количеству приступов стенокардии и частоте приемов антиангинальных препаратов), данным толерантности к физическим нагрузкам, показателям ЭКГ, а также данным лабораторных методов исследования с включением современных расширенных методик определения показателей биохимии крови, липидограммы, коагулограммы.

#### **Результаты и обсуждение**

Было установлено, что положительные результаты лечения отмечались у 95% больных, получавших озонотерапию. Так, у 52 из 96 больных (54,2%) со стабильной стенокардией ФК II ангинозные приступы были купированы полностью. У 38 больных (39,6%) их количество уменьшилось более чем наполовину. Это позволило пациентам уменьшить дозу принимаемых препаратов, а в ряде случаев отказаться от них.

Клиническое улучшение состояния сопровождалось повышением толерантности к физическим нагрузкам, отмечалась положительная динамика инструментальных показателей, которая оказалась более выраженной у пациентов, у которых ОТ была включена в комплекс санаторного лечения. Выявлена явная положительная динамика не только субъективного состояния больных, но и данных ЭКГ исследований. Так, тенденция к нормализации функции автоматизма, возбудимости, интервала ST и зубца T отмечалась в обеих группах пациентов, но более выраженной степенью в группах больных, получавших комплексное лечение. Замечено, что для достижения ответной реакции у пациентов требовалось меньшее количество процедур ОТ

у больных, получавших комплексное лечение. У всех пациентов с дислипидемией достоверно отмечалось снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и бета-липопротеидов.

Случаев отмены ОТ по субъективным и объективным причинам не наблюдалось. Отсутствие побочных эффектов подтверждает безопасность ОТ и согласуется с данными литературы [3].

#### **Заключение**

По данным проведенных обследований и наблюдений установлено, что:

— оптимальный курс озонотерапии составил от 6 до 8 внутривенных инфузий ОФР (2–3 раза в неделю). Причем меньшее количество процедур требовалось для достижения ответной реакции на ОТ у лиц, получавших озон в комплексе с санаторным лечением;

— выявлена явная положительная динамика как субъективного состояния больных, так и данных лабораторных и функциональных методов исследований в обеих группах больных, но с большей степенью выраженности в группе комплексного санаторного лечения с ОТ;

— 39,6% больных, получавших курс ОТ, уменьшили дозировку применяемых нитратов и других медикаментов, а 52,4% больных медикаментозная терапия была постепенно отменена.

В соответствии с собственными и литературными данными положительные результаты связаны с воздействием на антиоксидантную, свертывающую и кислород-транспортные системы.

Таким образом, озонотерапия является высокоэффективным, экономически выгодным и перспективным методом лечения ИБС и может быть рекомендована к назначению не только при санаторном лечении, но и на амбулаторно-поликлиническом этапе.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Александров О.В., Стручков П.В., Зубкова А.В. и др. // Рос. мед. журн. — 2002. — № 3. — С. 47–50.
2. Колесова О.Е., Леонтьева Г.В. // Озон в биологии и медицине. — Н. Новгород, 1995. — С. 4–5.
3. Масленников О.В., Конторицкова К.Н. // Озонотерапия. Внутренние болезни (пособие). — Н. Новгород: НГМА, 1999. — 55 с.
4. Sunnen G.V. // Ozone in Medicine: Procud of the Ninth Ozone World Congr. — New York, 1989. — P. 41–46.

Поступила 03.10.2005

УДК: 616.127.005.8-085.835.3

**ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

Д.П. Саливончик

**Гомельский областной клинический кардиологический диспансер  
Белорусский государственный медицинский университет**

**Цель исследования:** оценить влияние гипербарической оксигенации на липидный спектр крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии инфаркта миокарда за период 6 месячного наблюдения привело к достоверному снижению липопротеинов низкой плотности  $3,14 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), отмечена положительная динамика общего холестерина сыворотки крови, составившего  $5,27 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). В течение последующего наблюдения (12 месяцев) у пациентов с применением гипербарической оксигенации в комплексной терапии инфаркта миокарда общий холестерин сыворотки крови статистически достоверно не отличался от нормальных показателей  $5,51 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), тогда как при проведении традиционной терапии, зарегистрировано увеличение общего холестерина сыворотки крови  $6,64 \pm 0,33$  ммоль/л в ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** гипербарическая оксигенация, инфаркт миокарда, холестерин крови.

**INFLUENCE OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY ON THE RATE OF RECURRENT MIOCARDIAL INFARCTION**

D.P. Salivonchik

**Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary  
Belarus State Medical University**

The main goal of this research is evaluation of the influence of hyperbaric oxygenation therapy on the blood cholesterol at the patients with the acute miocardial infarction. In case of inclusion of hyperbaric oxygenation into the standart treatment plan of acute miocardial infarction more rapid normalization of clinical parameters blood cholesterol during 12 month research.

**Key words:** hyperbaric oxygenation, miocardial infarction, blood cholesterol.

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее место в перечне нозологии, составляя от острого инфаркта миокарда (ИМ) около 20–30%, повторного — 30–40% [9,11,12], значительно превосходя аналогичные показатели от онкологической патологии и травматизма.

Известно, что важнейшим фактором риска атеросклероза и развития острого ИМ, является нарушение липидного обмена: гиперхолестеринемия [16], повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеинов высокой плотности в плазме крови (ЛПВП) [15]. Установлена

прямая взаимосвязь между ЛПНП в сыворотке крови и смертностью [17].

В патогенезе ИМ ключевым моментом является острая нехватка кислорода, приводящая к выраженной ишемии сердечной мышцы. В связи с чем, традиционное лечение основывается на применении лекарственных средств, восстанавливающих коронарный кровоток и энергетический потенциал в сердечной мышце и, как следствие, приводящих к восстановлению функции органа.

Для решения указанных задач, наряду с традиционным лечением, в первую неделю заболевания в схему терапии включал-

ся курс гипербарической оксигенации (ГБО) [1, 2, 3, 8].

Интерес к лечению ИМ с включением курса ГБО обусловлен ранее опубликованными работами о липидснижающем влиянии гипербарического кислорода [3], поскольку снижение холестерина ЛПНП является ключевым фактором первичной и вторичной профилактики атерогенных заболеваний [7, 16].

**Цель работы:** оценить влияние гипербарической оксигенации на липидтранспортную систему (ЛТС) крови в остром периоде инфаркта миокарда, при наблюдении в течение 12 месяцев.

#### **Материалы и методы**

Исследование было проспективным и рандомизированным. Обследовано 2 группы больных ИМ. 1-я группа (сравнения, n=65; 55 мужчин и 10 женщин) включала больных острым ИМ, средний возраст 55,1 ± 1,02 лет, получавших традиционное лечение (морфин 1%–1,0; промедол 1%–1,0; стрептаза 1,5 млн. МЕ; аспирин 0,25–0,325 мг; нитроглицерин 1%–4,0 в 400 мл физ. раствора; гепарин 20000Ед в сутки; изосорбида динитрат 0,1%–40 мл в 400 мл физ. раствора; метопролол 500–100 мг; допамин в/венно капельно 5–10 мкг/мин; преднизолон 90–120 мг в/венно; кордарон в/венно 300–400мг; эналаприл 10 мг/сут.) [4].

2 группу (основная, n = 64; 54 мужчины, 10 женщин) составили больные ИМ (средний возраст 54,8±1,22 лет), которым дополнительно к традиционному лечению был добавлен курс ГБО, проводимый на односторонней установке «ОКА-МТ», по стандартной методике [3] в нашей модификации (изопрессией 40 минут при рабочем давлении 1,3 Мпа). Курс лечения составил 6 сеансов ежедневно. Временем начала первого сеанса ГБО-терапии являлся 4–10 день заболевания. Повторные курсы ГБО назначались через каждые 6 месяцев в течение 2-х лет.

1-я группа (группа сравнения) состояла из пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q и без зубца Q на электрокардиограмме. Q-ИМ составил 85%, передне-распространенная локализация ИМ отмечена у 57% больных. Тромболизис проведен в 14% случаев. Во 2-й группе: Q-ИМ составил 84%, передне-распространенная локализация ИМ — 51%, проведенный тромболизис — 16%.

Таким образом, представленные группы были идентичны по возрасту, половому составу, локализации и распространенности ИМ.

Критериями включения в исследование: верифицированный диагноз ИМ [19], наличие ИМ не менее 3-х дневной давности, но не более 20 дневной давности, возраст > 30 и < 75 лет, информированное согласие на участие в исследовании, положительное заключение этического комитета.

Критерии исключения: ИМ менее 3-х дневной давности, инфаркт правого желудочка, пациенты, принимающие статины либо препараты классифицируемые, как гиполипидемические, клаустрофобия для пациентов основной группы, наличие онкологических заболеваний до начала исследования, психические расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками, отказ от участия в исследовании, острые ЛОР заболевания в основной группе в период лечения гипербарическим кислородом, нестабильная гемодинамика (сохраняющийся болевой синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей и электрокардиографии).

Кровь для исследования забиралась из кубитальной вены утром натощак после 12-часового голодания. Биохимические исследования включали количественное определение общего холестерина (ОХС) сыворотки, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) [13]. Расчет холестерина фракций липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проведен по формулам — ХС ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности) = ТГ × 0,46. ХС ЛПНП = общий холестерин — ХС ЛПВП — ХС ЛПОНП (ммоль/л). Определение критерия атерогенности (Кат) производится по формуле Кат = общий холестерин — ХС ЛПВП / ХС ЛПВП [13].

Статистическая обработка данных проводилась с определением средних величин и средней ошибки средней величины (M±m). Достоверность различий определялась с помощью критерия t Стьюдента [10].

#### **Результаты и их обсуждение**

Исходные данные ОХС крови в обеих группах в начале исследования (4-е сутки) статистически достоверно не изменялись

( $5,67 \pm 0,16$  ммоль/л, во 2-й группе —  $5,44 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ), (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели липидного спектра крови ( $M \pm m$ ) у пациентов с острым ИМ в раннем периоде наблюдения с использованием гипербарической оксигенации**

Группы	Время исследования, n <sup>3</sup>		
	4 сутки (n = 57/58)	6 месяцев (n = 38/51)	1 год (n = 37/41)
ОХС (ммоль/л)			
Сравнения	$5,67 \pm 0,16$	$6,24 \pm 0,23$	$6,64 \pm 0,33^2$
Основная	$5,44 \pm 0,14$	$5,27 \pm 0,13^*$	$5,51 \pm 0,14^*$
ЛПНП (ммоль/л)			
Сравнения	$3,64 \pm 0,18$	$4,19 \pm 0,27^1$	$3,77 \pm 0,28$
Основная	$3,22 \pm 0,16$	$3,14 \pm 0,12^*$	$3,25 \pm 0,15$
ЛПВП (ммоль/л)			
Сравнения	$1,38 \pm 0,03$	$1,37 \pm 0,06$	$1,44 \pm 0,06$
Основная	$1,33 \pm 0,02$	$1,49 \pm 0,06^1$	$1,40 \pm 0,05$

Примечание: \* —  $p$  — достоверность различий между группами; <sup>1</sup> —  $p$  — достоверность различий через 6 месяцев с исходными данными; <sup>2</sup> —  $p$  — достоверность различий через 12 месяцев с исходными данными; <sup>3</sup> — соотношение количества пациентов в группах (сравнения/основная).

Средние значения ОХС в основной группе ( $5,44 \pm 0,14$  ммоль/л) и группе сравнения ( $5,67 \pm 0,16$  ммоль/л) на 4 сутки оказались выше целевых ( $5,2$  ммоль/л, согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов, 2002 г. [7]).

Мониторинг наблюдения через 6 месяцев свидетельствовал об уменьшении концентрации ОХС крови в основной группе ( $5,27 \pm 0,13$  ммоль/л), достигнув целевого значения [7], тогда как в группе сравнения наблюдалась отрицательная динамика — увеличение аналогичного показателя —  $6,24 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

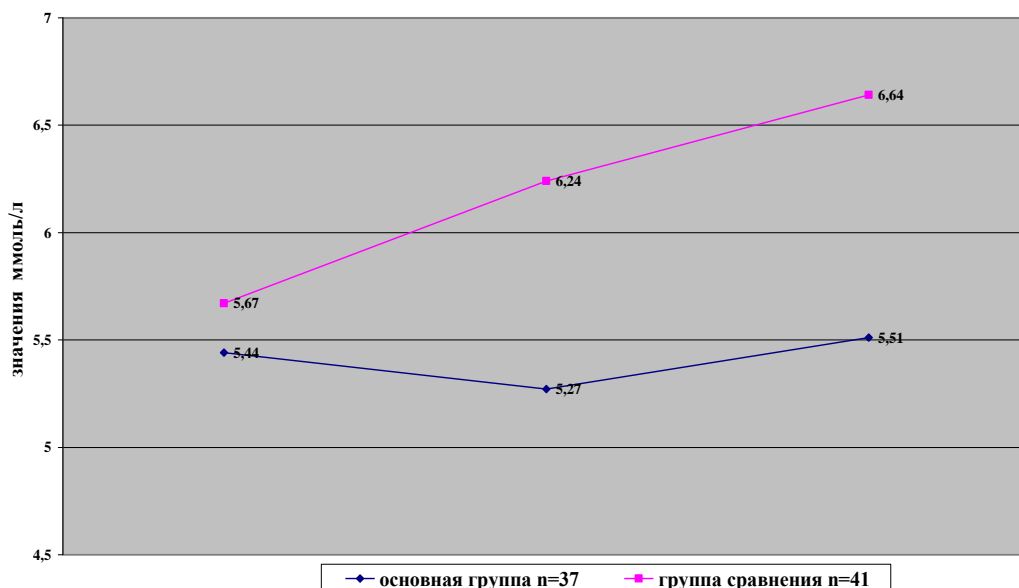
Динамика наблюдения через 12 месяцев свидетельствовала об уменьшении концентрации ОХС крови в основной группе до уровня  $5,51 \pm 0,14$  ммоль/л, тогда как в группе

сравнения наблюдалась отрицательная динамика — увеличение данного показателя —  $6,64 \pm 0,33$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

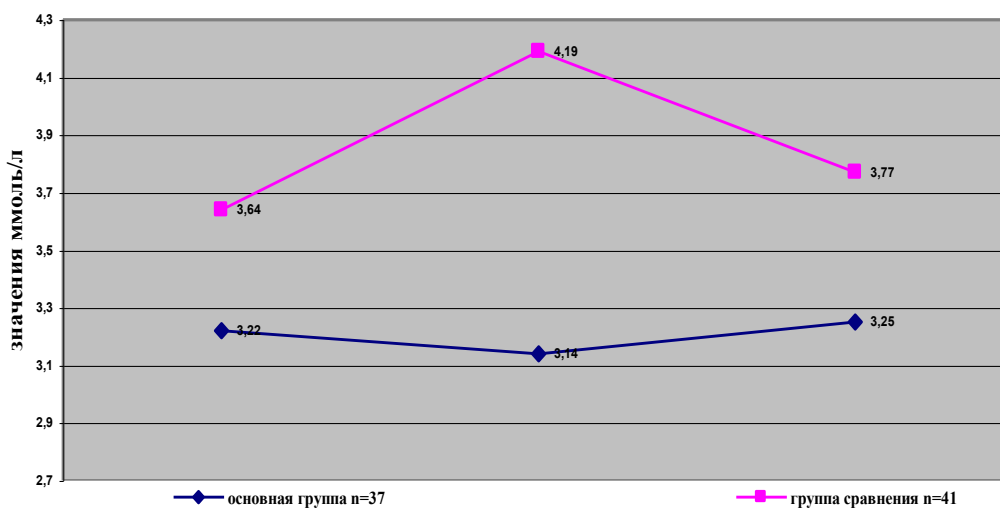
Состояние ОХС крови у пациентов исследуемых групп в течение 12 месяцев от начала заболевания ИМ представлены на рисунке 1.

Показатели ЛПНП через 6 месяцев наблюдения пациентов в основной группе снизились, составляя  $3,14 \pm 0,12$  ммоль/л. В группе сравнения отмечена отрицательная динамика, выражающаяся в увеличении концентрации ЛПНП до  $4,19 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Мониторинг концентрации холестерина ЛПНП у пациентов исследуемых групп в течение 12 месяцев от начала заболевания ИМ представлен на рисунке 2.



**Рис. 1.** Изменение показателей холестерина крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при использовании ГБО через 6 и 12 месяцев ( $p < 0,001$ )



**Рис. 2.** Изменение показателей холестерина ЛПНП у пациентов с острым инфарктом миокарда при использовании ГБО через 6 ( $p < 0,001$ ) и 12 месяцев

Использование ГБО терапии в основной группе позволило стабилизировать показатели холестерина ЛПНП на уровне  $3,25 \pm 0,15$  ммоль/л, тогда как в группе сравнения данный показатель  $3,77 \pm 0,28$  ммоль/л был достоверно выше ( $p < 0,001$ ).

Уменьшение уровня холестерина ЛПНП в основной группе имеет практическое значение, ввиду прямой корреляции смертности пациентов ИМ от концентрации ОХС [7, 16].

Динамика показателей обмена ТГ за этот же период наблюдения не претерпела изменений, составляя в основной группе  $1,93 \pm 0,16$  ммоль/л, в группе сравнения —  $1,75 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p > 0,05$ . Тогда как вели-

чина Кат нормализовалась, уменьшаясь в основной группе с  $3,33 \pm 0,21$  ед., до  $2,75 \pm 0,13$  ед., при увеличении в группе сравнения до  $3,81 \pm 0,27$  ед.,  $p < 0,01$ .

Отмечено достоверное увеличение концентрации ЛПВП в основной группе  $1,49 \pm 0,06$  ммоль/л, по сравнению с исходными данными в течение 6 месяцев мониторинга  $1,33 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что позволяет предположить активацию обратного транспорта холестерина в основной группе (активный перенос холестерина из сосудистого русла обратно в печень). В группе сравнения концентрация холестерина ЛПВП осталась неизменной  $1,38 \pm 0,03$  ммоль/л относи-

тельно исходных данных  $1,37 \pm 0,06$  ммоль/л в течение аналогичного периода наблюдения.

Приведенная выше достоверность различий показателей ОХС, холестерина ЛПНП, ЛПВП между основной и группой сравнения ( $p < 0,05$ ) может свидетельствовать о гипополипидемическом эффекте применения ГБО в остром периоде ИМ.

Известно, что основные механизмы ГБО терапии реализуются через восстановление перфузии миокардиоцитов, окислительного фосфорилирования в митохондриях, с формированием структурного следа в результате положительного адаптационного воздействия гипербарического кислорода до полугода [1, 5, 6, 8], с уменьшением концентраций адреналина, норадреналина, биогенных аминов [3, 5]. Описана стабилизация электрической гомогенности миокарда, повышение антиоксидантной защиты с уменьшением эффектов перекисного окисления липидов [14] и цитопротекцией в раннем периоде наблюдения [1].

#### Выводы

1. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии инфаркта миокарда за период 6 месячного наблюдения привело к достоверному снижению липопротеинов низкой плотности  $3,14 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), отмечена положительная динамика общего холестерина сыворотки крови, составившего  $5,27 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

2. В течение последующего наблюдения (12 месяцев) у пациентов с применением гипербарической оксигенации в комплексной терапии инфаркта миокарда общий холестерин сыворотки крови статистически достоверно не отличался от нормальных показателей  $5,51 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), тогда как при проведении традиционной терапии, зарегистрировано увеличение общего холестерина сыворотки крови  $6,64 \pm 0,33$  ммоль/л в ( $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. — М.: Медицина, 1986. — С. 242–267.

2. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда // Гипербарическая физиология и медицина. — М., 1998. — № 1 — С. 7–8.

3. Киселёв С.О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии // Гипербарическая физиология и медицина. — М.: МОНИКИ, 1998. — № 2. — С. 11–14.

4. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при оказании стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи. Приказ Министерства Здравоохранения № 126 от 29 мая 2001 года.

5. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза // Бюл. Гипербарической биологии и медицины. — Воронеж, 1994. — С. 51–75.

6. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы // Физиология адаптационных процессов (Руководство по физиологии). — М., 1986. — С. 521–621.

7. Перова Н.В. Новые европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиология. — 2004. — № 1. — С. 106–110.

8. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. — М., 1987. — С. 56–60.

9. Попов В.Г. Повторные инфаркты миокарда. — М., 1971. — 200 с.

10. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.

11. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. — М.: Медицина, 1991. — 303 с.

12. Фрид М., Грайнци С. Кардиология в таблицах и схемах. «Практика». — М., 1996. — 65 с.

13. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Липидный обмен. — М.: Медицинская литература, 2003. — 122 с.

14. Ayene I.S., Dodia C., Fisher A.B. Role of oxygen in oxidation of lipid and protein during ischemia / reperfusion in isolated perfused rat lung // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — Vol. 296. — № 1. — P. 183–189.

15. Gordon D.J. Role of circulation High-density lipoprotein and triglycerides in coronary artery disease: risk and prevention // Endocrinol Metab Clin North Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 299–309.

16. Havel R.J. Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis // Clin Exp Hypertens. — 1989. — Vol. 11. — P. 887–900.

17. Law M.R., Watt H.C., Wald N.J. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2405–2410.

18. Partasarathy S., Steiberg D., Witztum J.L. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis // Ann Rev Med. — 1992. — Vol. 43. — P. 219–225.

19. World Health Organization nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // Circulation. — 1979. — Vol. 59. — P. 607–609.

Поступила 21.12.2005

УДК: 616.127.005.8-085.835.3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ  
НА И ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА  
И ДВУХЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

**Д.П. Саливончик**

**Гомельский областной клинический кардиологический диспансер  
Белорусский государственный медицинский университет**

**Цель исследования:** оценить влияние гипербарической оксигенации на смертность и частоту развития повторного инфаркта миокарда в течение 24 месяцев исследования. Включение гипербарической оксигенации в схемы традиционного лечения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда привело к уменьшению частоты развития случаев повторного инфаркта миокарда за период наблюдения 12 месяцев и снижению смертности ( $p < 0,01$ ). 2-х летний курс гипербарической оксигенации (24 сеанса) привел к снижению показателя заболеваемости повторным инфарктом миокарда и увеличению выживаемости пациентов ( $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** гипербарическая оксигенация, инфаркт миокарда, смертность.

**INFLUENCE OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY  
ON THE RATE OF RECURRENT MIOCARDIAL INFARCTION**

**D.P. Salivonchik**

**Gomel Regional Clinical Cardial Dispensary  
Belarus State Medical University**

The main goal of this research is evaluation of the influence of hyperbaric oxygenation therapy on the rate of recurrent myocardial infarction and death-rate. In case of inclusion of hyperbaric oxygenation into the standart treatment plan of acute myocardial infarction more rapid normalization of clinical parameters as well as reliable decrease the rate of recurrent myocardial infarction and mortality level has been revealed.

**Key words:** hyperbaric oxygenation, myocardial infarction, death-rate.

**Введение**

В течение нескольких десятилетий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости сохраняется на высоком уровне [12], по-прежнему занимая во всем мире первое место в структуре смертности [7, 10, 12].

Летальность от острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ) и количество осложнений данного заболевания остаются высокими — 30–35% [10]. В связи с возрастанием числа повторного ИМ, а также с утяжелением его течения и высокой летальностью, проблема предупреждения данной патологии стала одной из актуальнейших в кардиологии [6, 9, 10].

В патогенезе ИМ ключевым моментом является острая нехватка кислорода, приводящая к выраженной ишемии сердечной мышцы. В связи с чем, традиционное лечение

основывается на применении лекарственных средств, восстанавливающих коронарный кровоток и энергетический потенциал в сердечной мышце и, как следствие, приводящих к восстановлению функции органа [1].

Исходя из многофакторности патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, выраженного несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к органам, возник интерес к решению этой проблемы посредством гипербарической оксигенации (ГБО) [1–3, 8]. Эффективность лечения ИМ при использовании курса ГБО показана ранее опубликованными исследованиями [15].

**Целью** настоящей работы явилось изучение частоты возникновения повторного ИМ и выживаемости больных в течение 2-х лет после перенесенного ИМ, у которых в

остром периоде болезни одновременно с традиционным лечением применяли ГБО.

### **Материалы и методы**

Исследование было проспективным и рандомизированным. Обследовано 2 группы больных ИМ. 1-я группа (сравнения,  $n = 65$ ; 55 мужчин и 10 женщин) включала больных острым ИМ, средний возраст  $55,1 \pm 1,02$  лет, получавших традиционное лечение (морфин 1% – 1,0; промедол 1% – 1,0; стрептаза 1,5 млн. МЕ; аспирин 0,25–0,325 мг; нитроглицерин 1%–4,0 в 400 мл физ. раствора; гепарин 20000 Ед в сутки; изосорбида динитрат 0,1% — 40 мл в 400 мл физ. раствора; метопролол 500–100 мг; допамин в/венно капельно 5–10мкг/мин; преднизолон 90–120 мг в/венно; кордарон в/венно 300–400 мг; эналаприл 10мг/сут.) [4].

2-ю группу (основная,  $n = 64$ ; 54 мужчины, 10 женщин) составили больные ИМ (средний возраст  $54,8 \pm 1,22$  лет), которым дополнительно к традиционному лечению был добавлен курс ГБО, проводимый на односторонней установке «ОКА-МТ», по стандартной методике [2] в нашей модификации (изопрессией 40 минут при рабочем давлении 1,3 Мпа). Курс лечения составил 6 сеансов ежедневно. Временем начала первого сеанса ГБО-терапии являлся 4–10 день заболевания. Повторные курсы ГБО назначались через каждые 6 месяцев в течение 2-х лет (24 сеанса).

1-я группа (группа сравнения) состояла из пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q и без зубца Q на электрокардиограмме. Q-ИМ составил 85%, передне-распространенная локализация ИМ отмечена у 57% больных. Тромболизис проведен в 14% случаев. Во 2-й группе: Q-ИМ составил 84%, передне-распространенная локализация ИМ — 51%, проведенный тромболизис 16%. Таким образом, представленные группы были идентичны по возрасту, половому составу, локализации и распространенности ИМ.

Критериями включения в исследование: верифицированный диагноз ИМ [16], наличие ИМ не менее 3-х дневной давности, но не более 20 дневной давности, возраст  $> 30$  и  $< 75$  лет, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ИМ менее 3-х дневной давности, инфаркт правого желудочка, клаустрофобия для пациентов основной группы, наличие онкологических заболеваний до начала исследования, психические расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками, отказ от участия в исследовании, острые ЛОР заболевания в основной группе в период лечения гипербарическим кислородом, нестабильная гемодинамика (сохраняющийся болевой синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей и электрокардиографии).

Частота возникновения повторного ИМ и смертность оценивались проспективно и ретроспективно (по выпискам из историй болезней, из амбулаторных карт, по свидетельствам о смерти).

Статистическая обработка данных проводилась с определением средней величины и ее средней ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий определялась с помощью критерия  $t$  Стьюдента [11].

### **Результаты и их обсуждение**

При выписке из стационара больные обеих групп не имели случаев развития повторного ИМ, в удовлетворительном состоянии направлялись на санаторно-курортный этап реабилитации. Отказались от дальнейшего участия в исследовании 14 пациентов (по семь из каждой группы).

Повторный ИМ в течение 12 месяцев от начала заболевания в группе сравнения был отмечен у 9 пациентов, в основной группе этот показатель зарегистрирован в 1 случае ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Частота возникновения случаев повторного ИМ в течение 24 месяцев представлена на рисунке 1.

**Таблица 1**

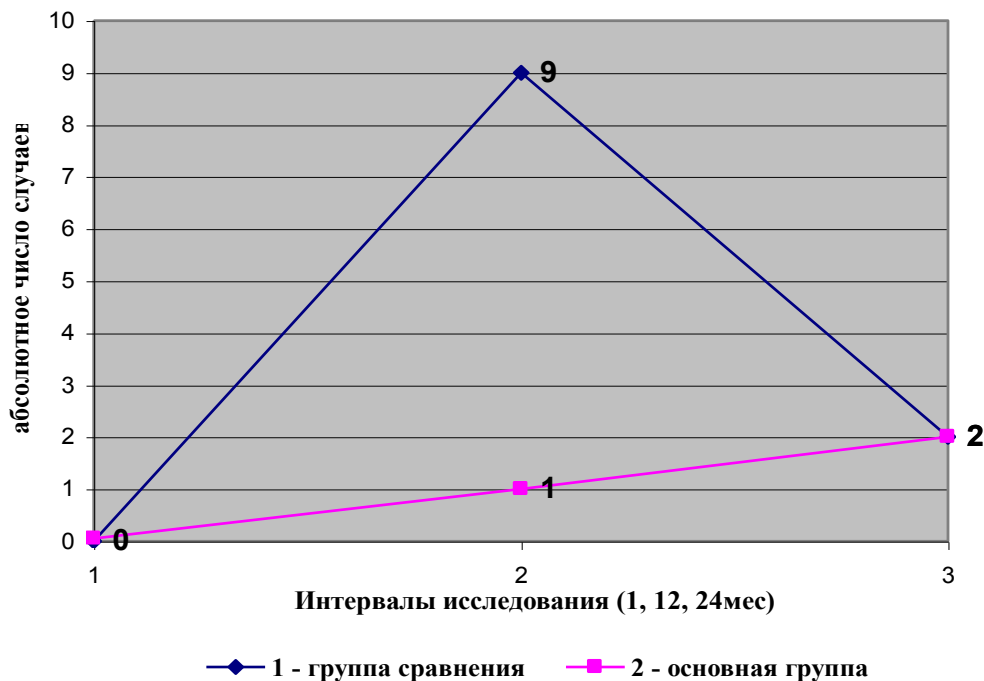
**Динамика частоты возникновения повторного ИМ (интервал исследования 12 месяцев) в группах больных ( $M \pm m$ ) за 2 года**

Группы	Время наблюдения, ( $n^2$ )			
	Выписка из стационара ( $n = 65/64$ )	12 месяцев ( $n = 51/38$ )	24 месяца ( $n = 41/37$ )	Всего ( $n = 41/37$ )
Сравнения	0	9	2	11 <sup>1</sup>



Основная	0	1*	2	3
----------	---	----	---	---

Примечание: \* — p — достоверность между группами за 12 месяцев ( $p < 0,05$ ); <sup>1</sup> — p — достоверность между группами за 24 месяца ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — p — соотношение количества пациентов в группах (сравнения/основная).



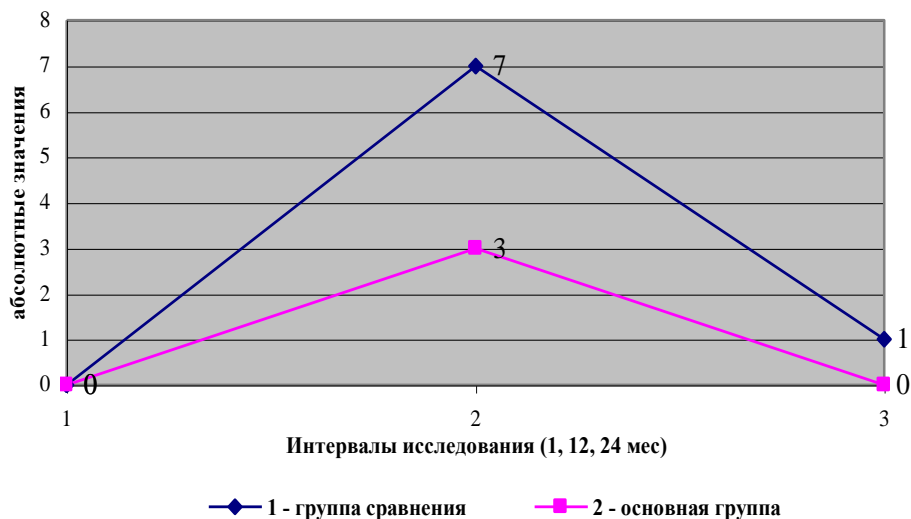
**Рис. 1.** Динамика распределения случаев повторного инфаркта миокарда в течение 24 месяцев наблюдения

Мониторинг больных ИМ за указанный период показал достоверное увеличение развития повторного ИМ в группе сравнения (11 случаев), преимущественно у мужчин (9), тогда как в основной группе этот показатель равнялся 3 случаям ( $p < 0,05$ ).

Динамика распределения умерших пациентов в течение 12 месяцев от начала

острого периода ИМ (табл. 2) также имела достоверное различие в исследуемых группах: в группе сравнения — 7 пациентов, в основной группе — 3 пациента ( $p < 0,05$ ).

Результаты наблюдения за показателем смертности в течение 24 месяцев у больных ИМ обеих групп представлены в рисунке 2.



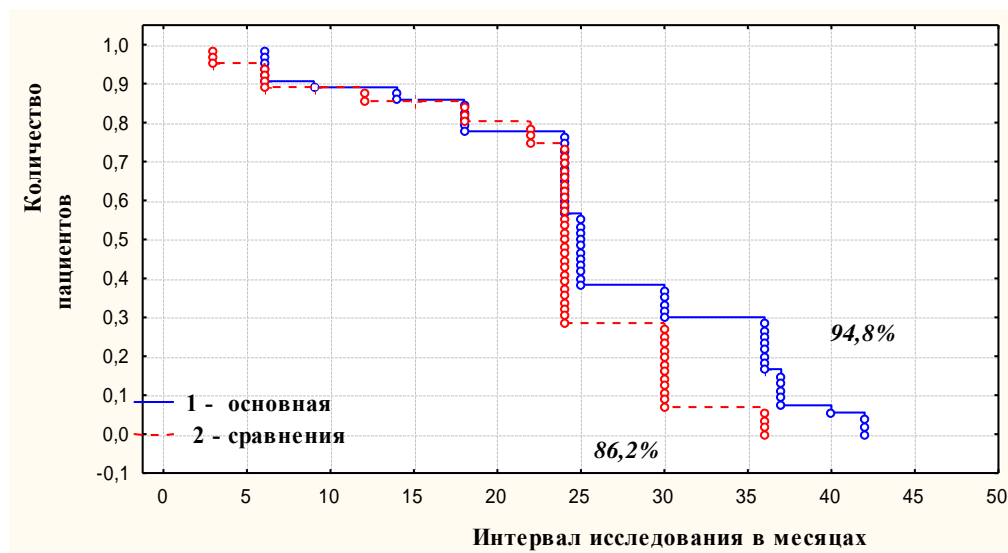
**Рис. 2.** Показатель смертности пациентов, перенесших ИМ, в течение 2-х летнего исследования ( $p < 0,01$ ).

За 2-х летний период исследования в группе пациентов ИМ, получавших курс ГБО терапии число летальных исходов равнялось 3, тогда как в группе сравнения их было значительно больше — 8 случаев.

Мониторинг за больными ИМ (в течение 12 месяцев) выявил летальный исход у 7 пациентов группы сравнения, преимущественно мужчин (6). Дополнительное ис-

пользование курса ГБО терапии позволило уменьшить число летальных случаев до 3 ( $p < 0,01$ ). Частота развития повторного ИМ со смертельным исходом чаще отмечалась у пациентов первого года наблюдения, что согласуется с литературными данными [9, 10].

Анализ выживаемости пациентов в период 24 месячного мониторинга приведен на рисунке 3.

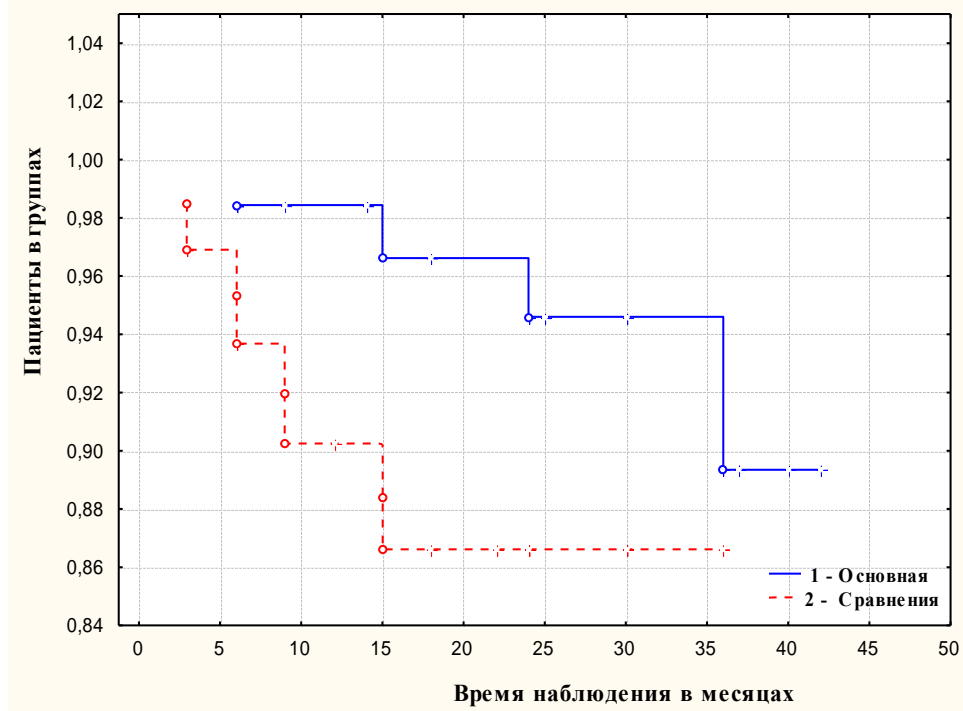


**Рис. 3.** Выживаемость пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2-х летнего периода наблюдения (по Каплан-Мейеру).

Анализ данных (рис. 3), свидетельствует об увеличении выживаемости при использовании ГБО совместно с традици-

онным лечением (на 8,6%;  $p < 0,05$ ). Показатели распределения числа умерших в период

2-х летнего наблюдения показаны на рисунке 4.



**Рис. 4.** Смертность пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда в течение 2-х летнего наблюдения (по Каплан-Мейеру).

На рисунке 4 показано уменьшение числа смертельных исходов (3 в основной группе, 8 в группе сравнения,  $p < 0,01$ ).

Регистрация повторного ИМ в течение 12–24 месяцев наблюдения не имела достоверных различий в исследуемых группах (2 — в группе сравнения, 2 — в основной группе), показатель смертности пациентов, перенесших ИМ, также не изменился ( $p > 0,05$ ). Тогда как, введение курса ГБО терапии в традиционное лечение за период 24 месячного исследования позволило уменьшить число случаев повторного инфаркта миокарда и количество умерших пациентов ( $p < 0,01$ ).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения баротерапии в комплексном лечении пациентов ИМ за счет реализации основных механизмов действия посредством восстановления перфузии миокардиоцитов, окислительного фосфорилирования в митохондриях, с формированием структурного следа в результате положительного адаптационного воздействия гипербарического кислорода до полугода [1–3, 5, 8], с уменьшением концентраций адреналина, норадреналина, биогенных аминов [2, 3]. Описана стабилизация электрической гомогенности мио-

карда, повышение антиоксидантной защиты с уменьшением эффектов перекисного окисления липидов [13] и цитопротекторным действием в раннем периоде наблюдения [1].

#### Выводы

1. Включение гипербарической оксигенации в схемы традиционного лечения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда привело к уменьшению частоты развития случаев повторного инфаркта миокарда за период наблюдения 12 месяцев и снижению смертности ( $p < 0,01$ ).

2. 2-х летний курс гипербарической оксигенации (24 сеанса) привел к снижению показателя заболеваемости повторным инфарктом миокарда и увеличению выживаемости пациентов ( $p < 0,01$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефунни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. — М.: Медицина, 1986. — С. 242–267.
2. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда // Гипербарическая физиология и медицина. — М., 1998. — № 1 — С. 7–8.
3. Киселёв С.О. Новая версия саногенеза оксигенотерапии // Гипербарическая физиология и медицина. — М.: МОНИКИ, 1998. — № 2. — С. 11–14.

4. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при оказании стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи. Приказ Министерства Здравоохранения № 126 от 29 мая 2001 года.
5. *Леонов А.Н.* Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза // Бюл. Гипербарической биологии и медицины. — Воронеж, 1994. — С. 51–75.
6. *Манак Н. А., Пацев А.В., Русецкая В.Г.* Мониторинг заболеваемости острым инфарктом миокарда и эффективности его лечения за 2001–2002 гг. — Медицинская панорама. — 2003. — № 8 — С. 3–5.
7. *Оганов Р.Ф.* Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 4–10.
8. *Петровский Б.В., Ефун С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В.* Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. — М., 1987. — С. 56–60.
9. *Попов В.Г.* Повторные инфаркты миокарда. — М., 1971. — 200 с.
10. *Руда М.Я., Зыско А.П.* Инфаркт миокарда. — М.: Медицина, 1981. — 124.
11. *Славин М.Б.* Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
12. *Сыркин А.Л.* Инфаркт миокарда. — М.: Медицина, 1991. — 303 с.
13. *Ayene I.S., Dodia C., Fisher A.B.* Role of oxygen in oxidation of lipid and protein during ischemia / reperfusion in isolated perfused rat lung // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — Vol. 296. — № 1. — P. 183–189.
14. *Nylander G., Norstrom H., Franzen L et al.* «Effekt hyperbarik oxygen treatment in postischemic muscle» // Scand. J. plast. reconstr. Surg. — 1988. — Vol. 22. — № 1. — P. 31–39.
15. *Stavitsky Y., Shandling A.H., Ellestad M.H., Hart G.B., Van-Natta B., Messendger J.C., Strauss M., Dekleva M.N., Alexander J.M., Mattice M., Clarke D.* Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study // Cardiology. — 1998 — № 90 (2). — P. 131–136.
16. World Health Organization nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // Circulation. — 1979. — Vol. 59. — P. 607–609.

Поступила 21.12.2005

УДК 617-089: 616.089: 614.88

## МИКРОФЛОРА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Б.Б. Осипов, В.А. Осипов

Гомельская городская клиническая больница № 3  
Гомельский областной центр гигиены и эпидемиологии  
Гомельский государственный медицинский университет

Выполнен анализ количественного и качественного состава микрофлоры брюшной полости у больных острым и хроническим холециститом ( $n = 40$ ). Выявлено, что следующие макроскопические признаки, выявляемые в начале операции, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют о большом количестве (более  $10^3$  КОЕ/мл) патогенных микроорганизмов в брюшной полости: выраженные деструктивные изменения желчного пузыря; наличие фибрина в любых отделах брюшной полости; гиперемия париетальной брюшины, распространяющаяся на несколько анатомических областей или область сочетанного вмешательства; большое количество прозрачного выпота или мутный его характер.

Ключевые слова: микрофлора, острый холецистит, хронический холецистит.

## MICROFLORA OF A ABDOMINAL CAVITY OF PATIENTS WITH A ACUTE AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

B.B. Osipov, V.A. Osipov

Gomel Municipal Clinical Hospital №3  
Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health  
Gomel State Medical University

The analysis of quantitative and qualitative structure of microflora of a abdominal cavity of patients with a acute and chronic cholecystitis ( $n = 40$ ) is executed. It is revealed, that the following macroscopical attributes, revealed at the beginning of the operation, statistically significantly ( $p < 0,001$ ) testify about plenty of pathogenic microorganisms in a abdominal cavity: the expressed destructive changes of a gall-bladder; presence of fibrin in any departments of a ab-

dominal cavity; hyperemia of parietal peritoneum, extending on some anatomic areas or area simultaneous interventions; a plenty of transparent effusion or its muddy character.

**Key words:** microflora, acute and chronic cholecystitis.

### **Введение**

Разрабатывая критерии возможности выполнения оперативных вмешательств, сопутствующих лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите, исходили из того факта, что основной причиной развития гнойных осложнений являются количество и патогенность микроорганизмов, попадающих в рану во время операции [1, 2, 8, 9]. Количество микроорганизмов в стенке желчного пузыря, на париетальной брюшине различных отделов брюшной полости варьирует и зависит от длительности заболевания, проводимого лечения, иммунитета макроорганизма и многих других факторов. Само по себе присутствие микроорганизмов в брюшной полости — микробная контаминация — является не признаком перитонита, а лишь основным фактором, приводящим к развитию инфекционного процесса — воспалению брюшины, нагноению раны, другим гнойным осложнениям. Таким образом, существенным является число микроорганизмов и их патогенность, а также реактивность макроорганизма. Инфекционный процесс в ране развивается при микробной контаминации, превышающей  $10^5$  КОЕ на 1 г [1, 2, 4]. Однако определение количества микроорганизмов во время операции не всегда доступно, и нами была предпринята попытка определить связь между макроскопическими признаками воспаления брюшины и числом микроорганизмов.

### **Цель**

Выявление связи между визуально оцениваемыми признаками воспаления у больных острым холециститом и количеством микроорганизмов в брюшной полости.

### **Материал и методы**

Нами изучен видовой и количественный состав микрофлоры из различных отделов брюшной полости у 40 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомия в хирургических отделениях Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Для определения показаний и противопоказаний к выполнению сочетанных вмешательств мы изучали влияние различных факторов на вероятность развития

гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде после лапароскопических операций. Репрезентативность выборки обеспечена случайным отбором пациентов для исследования. Рандомизация выполнялась генерацией случайных целых чисел (Excel 2000) — от 1 до 100, которые составили порядковые номера лапароскопических холецистэктомий с первого дня исследования. Исследование закончено при получении 40 случаев.

Микробиологическое исследование выполнялось в микробиологической лаборатории Гомельского областного центра гигиены и эпидемиологии. Материалом являлись участки стенки желчного пузыря, кусочки париетальной брюшины правой подвздошной области и выпот из полости малого таза. Отбор материала и его доставка проводились по стандартной методике [5]. После введения в брюшную полость троакаров стерильным марлевым шариком забирался выпот из малого таза в нужном объеме (до начала исследования определен размер марлевого шарика, впитывающего 0,5 мл выпота). Затем забирались участок париетальной брюшины (0,5 г) из правой подвздошной области и кусочек висцеральной брюшины (0,5 г) желчного пузыря (медиальная поверхность гартмановского кармана). Отобранный материал помещался в герметичные флаконы с транспортной средой СКС-199 по Е.П. Сиволодскому и немедленно доставлялся в бактериологическую лабораторию, где сразу же проводился посев на кровяной агар Колумбия и агар Шендлера для количественного учета, соответственно, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Анаэробная атмосфера создавалась с помощью газогенерирующей системы «Анаэропак» (БелНИИЭМ) в анаэротатах фирмы «BioMerieux» (Франция). Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) факультативно-анаэробной и аэробной микрофлоры проводился после 24-часовой инкубации при  $37^{\circ}\text{C}$ , а облигатных анаэробов — после 48-часовой инкубации в анаэротате при  $37^{\circ}\text{C}$ . Затем проводилась идентификация выделенных микроорганизмов [5-7].

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета STATISTICA 6.1 RUS (StatSoft, Inc. (2003). STATISTICA (data analysis software system), version 6. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)). Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Центральная тенденция для нормально распределенных количественных данных описывалась с помощью среднего и 95%-доверительного интервала для среднего. Для описания меры рассеяния таких данных также применяли стандартное отклонение (SD) и размах, включающий минимальное и максимальное значения. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным,

описывались с помощью медианы, 25% и 75% процентилей и размаха (минимальное значение — максимальное значение). Для сравнения нескольких выборок использовались ранговый анализ вариаций по Крускалу-Уоллису (H-критерий). Для последующего выявления различий между выборками применяли критерий Данна. Сила связи между переменными определялась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу. Выбор непараметрического критерия обусловлен тем, что один из анализируемых признаков является порядковым и ранжирован по группам.

#### **Результаты и обсуждения**

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1**

#### **Общая характеристика пациентов**

Характеристика	Описание	Результаты
Возраст	Среднее (размах)	46,2 (23–73)
	95%-доверительный интервал для среднего	42–50,3
Пол	Женщины/мужчины	32/8
Холецистит	хронический	10
	катаральный	7
	флегмонозный	17
	гангренозный	6
ASA	1	12
	2	26
	3	2

Качественная характеристика микробиологического пейзажа, полученного в результате исследования из различных отделов брюшной полости, представлена в таблице 2. Основным источником контаминирующей микрофлоры является содержимое кишечника (желчного пузыря) — 58%, а также кожные покровы больного — 33% и воздушная (газовая) среда — 9%, используемая в операционной. Причем, если основным контаминирующим агентом воздушной среды является сапрофит-микрококк *M. luteus* — 8,7%, то с кожных покровов в рану попадают коринебактерии (4,3%), эпидермальный стафилококк (23,9%) и кандиды (6,5%), этиологическая роль которых в

гнойно-септических послеоперационных осложнениях доказана.

Фактором, сдерживающим их развитие, является, по-видимому, низкая степень контаминации раны воздушной и кожной микрофлорой, которая в среднем достигает только 1000 микробных тел на 1 мл (г) окружающих тканей. Безусловно, основным этиологическим фактором послеоперационных осложнений является микрофлора кишечника (желчного пузыря), степень контаминации которой в среднем превышает десять миллионов микробных тел в 1 мл (мг), представленная такими бесспорными возбудителями назокомиальных инфекций, как энтеробактерии — 13,2%, энте-

рококки — 17,2%, патогенный стафилококк — 2,2%. Велика доля и облигатной анаэробной микрофлоры — 21%, причем в ее составе преобладают аспорогенные бактерии — 58%, а видовой состав представлен

как кокковыми (пептококки — 4,3%), так и палочковидными грамотрицательными микроорганизмами: превотеллой и *Bacteroides fragilis* — 6,5%.

Таблица 2

**Состав микрофлоры, полученной из различных отделов брюшной полости во время лапароскопической холецистэктомии**

Микроорганизм	Частота, %				Среда обитания
	Общая	Выпот из малого таза	Биоптат брюшины правой подвздошной области	Биоптат стенки желчного пузыря	
<i>St. epidermidis</i>	23,9	17,9	50	24,1	Кожа
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	10,7	—	13,8	Кишечник
<i>Clostridium spp.</i>	8,7	14,3	—	6,9	Кишечник
<i>Micrococcus luteus</i>	8,7	10,7	16,7	6,9	Воздух
<i>E. coli</i>	7,6	7,1	—	8,9	Кишечник
<i>Candida albicans</i>	6,5	10,7	16,7	3,4	Кожа
<i>Enterococcus faeciun</i>	5,4	7,2	—	5,2	Кишечник
<i>Corynebacterium spp.</i>	4,3	7,1	—	3,4	Кожа
<i>Peptococcus niger</i>	4,3	7,1	—	3,4	Кишечник
<i>Prev. melaninogenica</i>	4,3	3,6	—	5,2	Кишечник
<i>K. pneumoniae</i>	3,3	—	—	5,2	Кишечник
<i>Acinetobacter spp.</i>	2,2	—	16,6	1,7	Кишечник
<i>St. aureus</i>	2,2	—	—	3,4	Кишечник
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,2	—	—	3,4	Кишечник
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,2	—	—	3,4	Кишечник
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1,1	3,6	—		Кишечник
<i>Morganella morganii</i>	1,1	—	—	1,7	Кишечник

Сила связи количества микроорганизмов (рис. 1) в различных отделах брюшной полости с выраженностью деструктивных изменений стенки желчного пузыря определялась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу. Выбор непараметрического

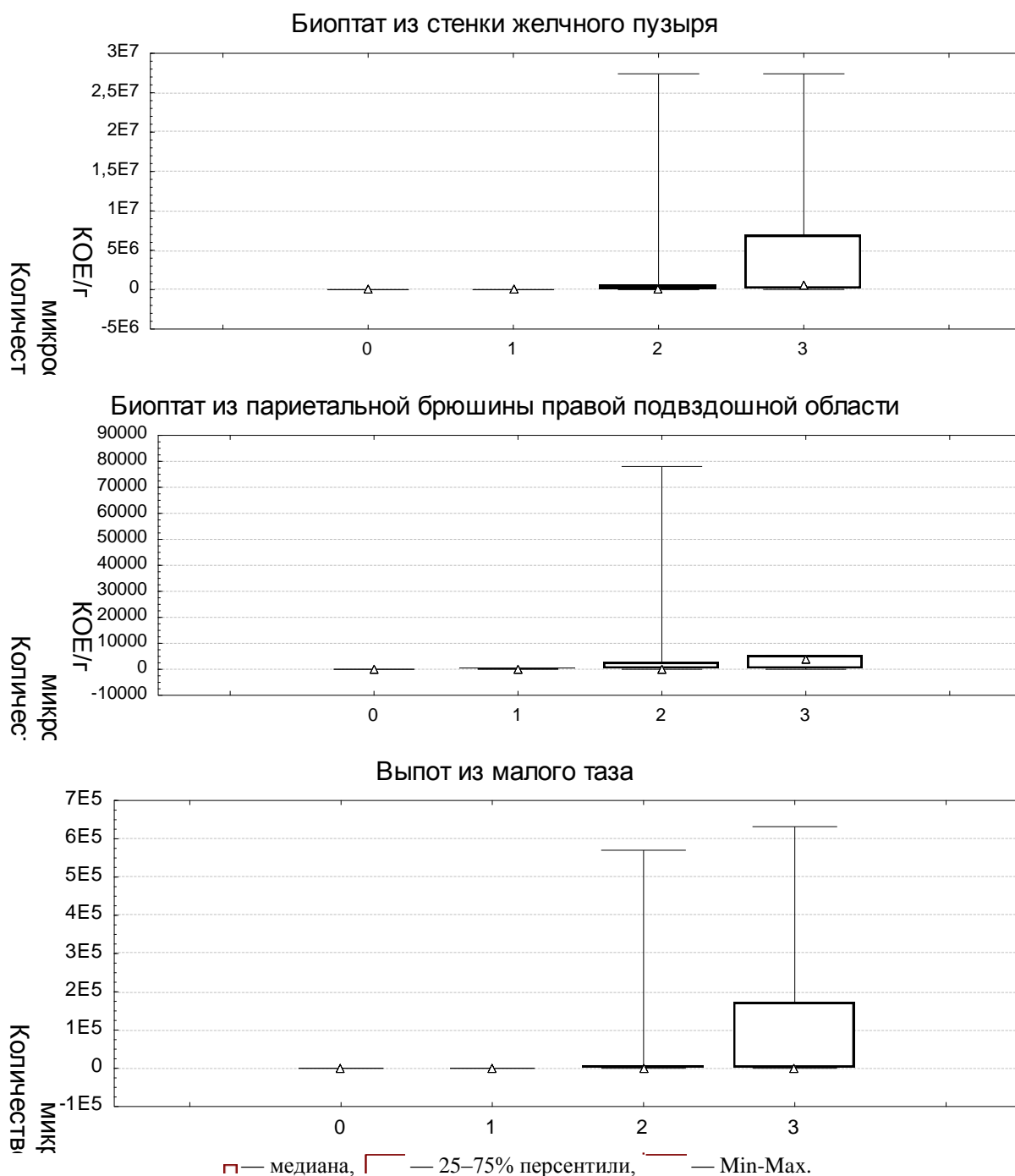
критерия обусловлен тем, что один из анализируемых признаков является порядковым и ранжирован по четырем группам: хронический, острый катаральный, флегмонозный, гангренозный холецистит. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Корреляционная связь деструктивных изменений желчного пузыря с количеством микроорганизмов**

Корреляционная связь степени деструкции желчного пузыря (N=40) с количеством микроорганизмов в:	Сила корреляционной связи, тау Кендалла	Сила связи, шкала Чеддока	Статистическая значимость коэффициента корреляции
— биоптат стенки желчного пузыря (N=40)	0,71	сильная высокая	p<0,001

— биоптат париетальной брюшины правой подвздошной области (N=40)	0,48	средняя умеренная	p<0,001
— выпот из малого таза (N=40)	0,55	средняя заметная	p<0,001



**Рис. 1.** Количество микроорганизмов в различных отделах брюшной полости.

Хронический холецистит — 0, острый катаральный — 1, острый флегмонозный — 2, острый гангренозный холецистит — 3.

Анализ значимости статистических различий в группах см. в табл. 4.

Дальнейший анализ (табл. 4) проводился с учетом того фактора, что распределение данных во всех анализируемых



выборках не подчиняется закону нормального распределения ( $p < 0,001$ , критерий Шапиро-Уилка).

Таким образом, количество микроорганизмов в брюшной полости у больных острым катаральным холециститом соответствует подобному (статистически значимо не отличается) у больных хроническим холециститом и существенно меньше критической отметки в  $10^5$  КОЕ/г. При этом микроорганизмы представлены сапрофитами, не вызывающими инфекционных осложнений. Такие характеристики, как степень деструк-

ции желчного пузыря доступны только после операции и не позволяют хирургу оценить риск выполнения симультанной операции. С целью поиска критерия, который можно было бы использовать во время операции, одновременно с забором материалов для микробиологического исследования оценивались макроскопические изменения у больных. Во внимание принимались следующие патологические изменения: наличие фибрина, гиперемия париетальной брюшины и выпот возле желчного пузыря.

Таблица 4

**Статистическая значимость различий количества микроорганизмов в различных отделах брюшной полости в зависимости от деструктивных изменений желчного пузыря**

Анализ различий групп (критерий Крускала-Уоллиса)		Биоптат из стенки желчного пузыря	Париетальная брюшина	Выпот из малого таза
		$P < 0,001$	$P = 0,009$	$P < 0,001$
Статистическая значимость различий внутри групп (критерий Данна)	хронический vs острый катаральный	$P > 0,001$	—	$P > 0,001$
	хронический vs острый флегмонозный	$P > 0,001$	—	$P < 0,001$
	хронический vs острый гангренозный	$P < 0,001$	—	$P < 0,001$
	острый катаральный vs острый флегмонозный	$P > 0,001$	—	$P < 0,001$
	острый катаральный vs острый гангренозный	$P < 0,001$	—	$P < 0,001$
	острый флегмонозный vs острый гангренозный	$P > 0,001$	—	$P > 0,001$

Примечание: Заштрихованы ячейки, различия в которых статистически не значимы. Чувствительность критериев – 0,8. Уровень статистической значимости принят равным 0,002 с учетом поправки Бонферрони (0,05/21) для преодоления ошибки множественных сравнений.

Выделяли следующие группы по вышеописанным признакам:

1. Фибрин.

• Первая группа — фибрин в брюшной полости отсутствовал во всех отделах.

• Вторая группа — фибрин обнаруживали в небольших количествах возле

желчного пузыря и/или в правом подпеченочном пространстве.

• К третьей группе относили пациентов, у которых фибрин выявлялся в подпеченочном пространстве в большом количестве или в любых других отделах брюшной полости.

2. Гиперемия париетальной брюшины.

- К первой группе относили пациентов, у которых во время операции гиперемия брюшины не была выявлена.

- Во вторую группу включали пациентов с гиперемией, распространяющейся только на париетальную брюшину, непосредственно прилежащую к желчному пузырю в пределах одной анатомической области.

- Третья группа — гиперемия париетальной брюшины распространялась на несколько анатомических областей и (или) захватывала зону симультанного вмешательства.

### 3. Выпот в брюшной полости.

- Первая группа — выпот в брюшной полости не обнаружен.

- Во вторую группу включены пациенты, у которых обнаружено умеренное количество прозрачного без запаха выпота, ограниченного правым подпеченочным пространством.

- Третья группа — прозрачный выпот в большом количестве в нескольких отделах брюшной полости или мутный с неприятным запахом выпот в любом количестве.

Чтобы проверить связь выделенных нами макроскопических изменений с количеством микроорганизмов, провели корреляционный анализ. Один из анализируемых признаков (макроскопические воспалительные изменения) является порядковым, а распределение второго — количественного признака (количество микроорганизмов) не подчиняется закону нормального распределения. В связи с этим для анализа связи между этими признаками

использовали метод ранговой корреляции по Кендаллу ( $\tau$ ). Для устранения ошибок, связанных с эффектом множественных сравнений, уровень статистической значимости коэффициентов корреляции с учетом поправки Бонферрони (0,05/9) принят равным 0,006. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 5.

Проведенные исследования подтвердили гипотезу о связи воспалительных изменений в брюшной полости с количеством микроорганизмов, КОЕ/г. Установлена прогностическая значимость количества фибрина, выпота и распространенности гиперемии париетальной брюшины. При отсутствии фибрина в брюшной полости, отсутствии или незначительном количестве выпота в правом подпеченочном пространстве, распространении гиперемии париетальной брюшины только в одной анатомической области (возле желчного пузыря) количество микроорганизмов во всех отделах брюшной полости у больных острым холециститом независимо от степени деструкции желчного пузыря не превышает  $10^3$  КОЕ/г. Это число микроорганизмов соответствует таковому у больных хроническим холециститом ( $P < 0,001$ , табл. 4). Визуальная оценка воспалительных изменений в брюшной полости у больных острым холециститом во время лапароскопической холецистэктомии позволяет прогнозировать возможность безопасного выполнения симультанной операции у этих пациентов.

Таблица 5

### Связь воспалительных изменений в брюшной полости с количеством микроорганизмов (метод ранговой корреляции Кендалла)

	Количество микроорганизмов в:		
	стенка желчного пузыря, N = 40	париетальная брюшина, N = 40	выпот в малом тазу, N = 40
Количество фибрина в брюшной полости, N=40	0,73 связь сильная высокая P<0,001	0,57 связь средняя заметная P<0,001	0,57 связь средняя заметная P<0,001
Гиперемия париетальной брюшины, N=40	0,66 связь средняя заметная P<0,001	0,5 связь средняя заметная P<0,001	0,5 связь средняя заметная P<0,001
Характер выпота в брюшной полости, N=40	0,71 связь сильная высокая P<0,001	0,49 связь средняя умеренная P<0,001	0,49 связь средняя умеренная P<0,001

По результатам исследования, количество микроорганизмов, а также микробный пейзаж в брюшной полости пациентов с острым катаральным холециститом соответствуют этим параметрам у больных хроническим холециститом и статистически значимо не различаются ( $p < 0,001$ , критерий Крускала-Уоллиса).

#### **Заключение**

Таким образом, анализ результатов микробиологического исследования позволяет уверенно говорить о том, что следующие макроскопические признаки, выявляемые в начале операции, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют о большом количестве (более  $10^3$  КОЕ/мл) патогенных микроорганизмов в брюшной полости:

1. Выраженные деструктивные изменения желчного пузыря.
2. Наличие фибрина в любых отделах брюшной полости.
3. Гиперемия париетальной брюшины, распространяющаяся на несколько анатомических областей или область сочетанного вмешательства.
4. Большое количество прозрачного выпота или мутный его характер.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гостищев В.К., Омеляновский В.В. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии // Хирургия. — 1997. — № 8. — С. 11–15.
2. Жуматдилов Ж.Ш. Методы прогнозирования и профилактика послеоперационных гнойно-

воспалительных осложнений при плановых операциях на органах брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.

3. Казанцев Н. И. Бактериологическое исследование ран при дренировании брюшной полости после операций на печени и поджелудочной железе // Вестн. хир. — 1993. — № 5–6. — С. 13–16.

4. Майстренко Н.Н., Бахтин М.Ю., Ткаченко А.Н. и др. Возможности прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений при хирургическом лечении больных с послеоперационной вентральной грыжей // Вестн. хир. — 2000. — № 1. — С. 68–72.

5. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / МО РФ. — М., 1999. — 46 с.

6. Методические рекомендации по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных неспорообразующими анаэробными бактериями. — М.: Минздрав СССР, 1986. — 48 с.

7. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях ЛПУ. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г.

8. Помелов В.С., Колкер И.И. Факторы риска гнойно-воспалительных осложнений при операциях на органах брюшной полости // Хирургия. — 1983. — № 10. — С. 120.

9. Протасевич А.И., Леонович С.И., Алексеев С.А. и др. Микрофлора пузырной желчи при остром калькулезном холецистите // Актуальные вопросы гепатопанкреато-билиарной хирургии: Сб. тр. — Мн., 2002. — С. 122–124.

Поступила 25.11.2005

УДК: [616.453+616.37-006.6-06]:616.36-008.5

## **НАРУШЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

Д.А. Кузам

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена функция коры надпочечников у 89 больных раком головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой, путем определения уровня кортизола в крови до и после операций. Больным контрольной группы (46 чел.) выполняли холецистоеюноанастомоз с межкишечным соустьем из стандартных лапаротомных доступов. В основной группе (43 чел.) выполняли холедоходуоденальный анастомоз из минилапаротомного доступа. Отмечено значительное снижение уровня глюкокортикоидов в крови

уже в дооперационном периоде. Выявлено, что операции из минилапаротомного доступа, выполняемые у таких больных, в гораздо меньшей степени оказывают отрицательное воздействие на деятельность надпочечников, чем операции, выполняемые из традиционных доступов. Это уменьшает вероятность развития ряда тяжелых послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха, хирургическое лечение, глюкокортикоидная функция коры надпочечников.

### **GLUCOCORTICOID FUNCTION DISORDERS OF ADRENAL GLANDS CORTEX UNDER PANCREAS HEAD CANCER COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

**D.A. Kuzam**

**Gomel State Medical University**

There was studied the function of adrenal glands cortex at 89 patients with pancreas head cancer complicated by obstructive jaundice through cortisol level definition in blood before and after operation. There was performed cholecystojejunostomy with interintestinal fistula from standard laparotomy approaches for control group patients (46 persons). In basic group (43 persons) there was provided choledochoduodenal anastomosis from minilaparotomy approach. It was marked the significant decrease of glucocorticoids level in blood in pre-surgical period. It was revealed that the operations from the minilaparotomy approach performed at such patients provide less negative impact on adrenal glands activity than operations provided from traditional approaches. It decreases the risk of heavy post operative complications.

**Key words:** pancreas head cancer, obstructive jaundice, surgical treatment, glucocorticoid function of adrenal glands cortex

В настоящее время показана большая роль состояния гипофизарно-надпочечниковой системы в патогенезе различных патологических процессов, в том числе и при механической желтухе [1, 2, 3]. Чрезмерная активация или резкое угнетение этой системы при действии факторов агрессии может вызвать срыв адаптационно-защитных механизмов, что влечет за собой развитие тяжелых осложнений. Изучение адаптационного действия стероидных гормонов показало, что неспецифическая резистентность организма к патогенным факторам осуществляется в основном посредством синтоксической и катотоксической реакций [3, 4]. Возникающие при синтоксических реакциях изменения позволяют поддерживать нормальную жизнедеятельность организма в присутствии патогенного фактора. Это достигается посредством пассивной тканевой индифферентности к токсическому агенту либо активацией восстановительных процессов, направленных на его элиминацию [3, 4]. Глюкокортикоиды обладают наиболее выраженным синтоксическим действием, поэтому их называют

«синтоксическими стероидами». Защитный эффект их обусловлен: регуляцией мембранной проницаемости; конкуренцией «патогенный фактор-стероид» в месте нахождения рецептора; блокированием или конформационным изменением рецепторов стероидами; усилением связывающей функции белков [1, 3, 4]. Таким образом, глюкокортикоиды действуют как транквилизаторы тканей и создают в них состояние толерантности к патогенному фактору. При применении глюкокортикоидов гомеостаз регулируется реакцией организма на действие патогенного агента без устранения его действия [1, 3, 4].

Об адаптивной эффективности гормонов можно судить по различным показателям, интегральным выражением которых является изменение неспецифической резистентности организма. В свое время было показано, что удаление надпочечников в эксперименте или недостаточность их функции в клинике резко снижает сопротивляемость и повышает чувствительность организма к действию различных патогенных факторов [2, 4].

Имеющиеся в литературе данные о динамике кортикостероидов в крови больных механической желтухой в известной мере противоречивы [5]. Это объясняется тем, что содержание глюкокортикоидов в крови зависит не только от интенсивности их секреции корой надпочечников, но и от множества других факторов, в том числе и этиологии заболевания. Важное значение в реакции на стресс имеет функциональное состояние коры надпочечников в момент воздействия стрессовых факторов.

**Целью работы** явилось изучение некоторых нарушений эндокринного гомеостаза у больных механической желтухой опухолевого генеза.

**Материалы и методы**

Нами изучены результаты хирургического лечения 89 больных раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой. Средний возраст больных составил 65,8±3,6 лет. Всем им были выполнены паллиативные желчеотводящие операции. Больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 46 больных, оперированных из стандартных лапаротомных доступов. В основную группу вошли 43 больных, оперированных из минилапаротомного доступа с использованием специального набора инструментов фирмы «САН». Сравнимые группы были однородными по полу, возрасту, тяжести

основного патологического процесса и сопутствующих заболеваний.

Была изучена функция коры надпочечников путем определения уровня кортизола в крови. С учетом суточных ритмов секреции кортикостероидов в организме человека замеры проводили в утренние часы, между 6 и 9 часами, в момент максимального содержания кортизола в крови. Оценку уровня гормонов в крови производили за сутки до операции, в ближайшие 3 суток после операции, когда сказывается наибольшее влияние операционного стресса на организм больного, на 10–12 сутки после операции, когда при неосложненном послеоперационном периоде происходит нормализация деятельности всех органов и систем. При необходимости производили дополнительные исследования.

**Результаты и обсуждение**

Контрольный уровень кортизола, принятый за норму, составил 621,6±8,1 нмоль/л, определенный у 10 практически здоровых людей соответствующей возрастной группы. Определение уровня кортизола в крови выявило значительные нарушения функции коры надпочечников у больных механической желтухой опухолевого генеза как до операции, так и в послеоперационном периоде. При этом выявлена зависимость уровня кортизола в крови от величины дооперационной билирубинемии (табл. 1).

**Таблица 1**

**Содержание кортизола (нмоль/л) в крови в зависимости от дооперационного уровня билирубинемии (X±Sx)**

Сроки определения	Уровень билирубина					
	до 200 мкм/л		200–400 мкм/л		> 400 мкм/л	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
До операции	543±19,2 n=13 (28,3%)	531,2±18,7 n=11 (25,6%)	385,7±16,4 n=25 (54,3%)	391,2±17,2 n=23 (53,5%)	309,1±7,6 n=8 (17,4%)	307,5±8,4 n=9 (20,9%)
1–3 сут. после операции	398,4±13,7	485,2±15,1*	269±17,2	347,6±14,2*	246,4±8,1*	295,6±10,7*
10–12 сут. после операции	549,2±16,1	603,6±17,6*	476,9±13,4	590,7±23,5*	453,7±9,5*	579,4±17,4*

Примечание: различия достоверны в сравниваемых группах при уровне значимости \* p<0,05.

Аналогичная зависимость уровня кортизола в крови в послеоперационном пе-

риодe выявлена и от сроков заболевания (табл. 2).

**Таблица 2**

**Уровень кортизола в крови (нмоль/л) до и после операции в зависимости от длительности заболевания**

Сроки	До 2-х недель	2–4 недели	> 4 недель
-------	---------------	------------	------------

исследования	основ. группа	контр. группа	основ. группа	контр. группа	основ. группа	контр. группа
до операции	524,5±16,9	529,6±17,1	387,3±15,2	384,7±15,4	304,8±9,1	308,7±8,6
1–3 сут. после операции	472,5±14,8	396,7±*15,1	341,6±14,2	273,4±*13,8	287,5±12,7	239,8±*13,4
10–12 сут. после операции	609,2±16,3	542,9±*16,5	592,6±15,4	485,7±*14,7	568,3±16,8	467,8±*15,3

Примечание: \* — различия достоверны в сравниваемых группах при  $P < 0,01$ .

При развитии осложнений в послеоперационном периоде сохранялся низкий уровень кортизола в крови. Прогрессирующая печеночная недостаточность коррелировала с низким уровнем кортизола. Средний уровень его в крови у 5 больных контрольной группы, погибших от печеночной недостаточности, составил  $218,4 \pm 10,2$  нмоль/л, что достоверно ( $P < 0,05$ ) на  $23,5 \pm 0,8\%$  ниже средних значений у остальных больных этой группы. У 2-х умерших больных основной группы содержание кортизола в крови было 235,6 и 258,4 нмоль/л соответственно.

Гнойно-септические осложнения также заметно влияли на функцию надпочечников. Средний уровень кортизола у таких больных к 10 сут. послеоперационного периода составлял в среднем  $248,6 \pm 9,4$  нмоль/л. В основной группе тяжелых гнойно-септических осложнений не было, что более благоприятно отражалось на деятельности коры надпочечников. Содержание кортизола в крови у 2-х таких больных составило к 10 сут. послеоперационного периода 496,8 и 507,3 нмоль/л.

Известно, что обтурация желчевыводящих путей с развитием механической желтухи вызывает активизацию деятельности эндокринной системы, как закономерную реакцию на стресс. Однако длительные сроки заболевания у больных механической желтухой опухолевого генеза, неуклонное и быстрое нарастание уровня билирубина в крови, злокачественный характер заболевания приводят к истощению резервных возможностей эндокринных систем. Уже в дооперационном периоде отмечено заметное снижение функциональной активности надпочечников со значительным снижением уровня глюкокортикоидов в крови. Оперативное вмешательство, являясь мощным стрессовым воздействием на организм, предъявляет значительные требования к функции эндокринных желез, деятельность которых имеет

значительную степень напряжения, а в ряде случаев и истощения функциональной активности. У больных с предшествующим истощением функциональных возможностей отмечается дальнейшее значительное снижение уровня гормонов в крови. Несответствие уровня циркулирующих гормонов высоким потребностям организма в условиях патологического процесса может осложняться острой надпочечниковой, печеночной и острой сердечно-сосудистой недостаточностью. При благоприятном течении послеоперационного периода происходит постепенная нормализация деятельности надпочечников, приближаясь к норме на 10–12 сутки после операции. Вместе с тем выявлено, что оперативные вмешательства из минилапаротомного доступа оказывают гораздо меньшее стрессовое воздействие на организм больного, что проявляется менее выраженным угнетением функции коры надпочечников.

Таким образом, изменения функции коры надпочечников у больных механической желтухой опухолевого генеза соответствуют третьей стадии адаптационного синдрома — стадии истощения, и любое дополнительное стрессовое воздействие может вызвать срыв компенсаторных механизмов их деятельности. Операции из минилапаротомного доступа, выполняемые у таких больных, в гораздо меньшей степени оказывают отрицательное воздействие на деятельность надпочечников, чем операции, выполняемые из традиционных доступов. Это уменьшает вероятность развития ряда тяжелых послеоперационных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вундер П.А. Механизмы гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза. — М.: Медицина, 1981. — 104 с.
2. Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. — М.: Медицина, 1988. — 334 с.
3. Данилов И.П., Сапун Ю.С. Физиологические основы действия глюкокортикоидов. // В кн.: Сте-

роидная терапия в клинике внутренних болезней. — Мн.: Беларусь, 1994. — С. 12–29.

4. Коронакис П., Селье Г. Влияние стресса, стероидов и патологических состояний на резистентность организма к препаратам // В кн.: Акту-

альные проблемы общей патологии и патофизиологии. — М., 1976. — С. 27–48.

5. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит, осложненный механической желтухой. — М.: Медицина, 1991. — 320 с.

Поступила 03.10.2005

УДК 616-07.001.53

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ И ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛЮДЕЙ

Сидо Адель Аюб

Гомельский государственный медицинский университет

В работе проанализирована зависимость спектра липопротеинов сыворотки от возраста и пола у людей, проживающих в Витебской области. Величины изученных показателей сыворотки в целом соответствуют среднеевропейским значениям в аналогичных возрастных и половых группах обследованных групп. В сыворотке крови людей старших возрастных групп нарастает концентрация атерогенных фракций липопротеинов.

Ключевые слова: сывороточные липопротеины, возрастные и половые особенности.

## RESEARCH OF AGE AND SEXUAL FEATURES OF LIPOPROTEINS LEVEL IN HUMAN BLOOD SERUM

Sido Adel Ayuob

Gomel State Medical University

The article analyses the dependence of serum lipoproteins spectrum on age and sex of residents of the Vitebsk region. The examined serum values are similar on the whole to average European values in corresponding age and sex groups. In older age groups of the both sexes the concentration of lipoproteins atherogenic fractions in blood serum increases but their dynamics possesses sexual features.

Key words: serum lipoproteins, sexual and age features.

### Введение

По мере перемещения человека по возрастной шкале жизни в клетках и тканях накапливаются гидрофобные молекулы, которые транспортируются в кровеносном русле в составе липопротеинов [2, 4]. Липопротеины классифицируют по их электрофоретической подвижности на  $\alpha$ -липопротеины (имеют подвижность альфа-глобулинов, при ультрацентрифугировании это ЛПВП — антиатерогенный класс липопротеинов),  $\beta$ -липопротеины (обладают подвижностью бета-глобулинов, при ультрацентрифугировании это ЛПНП — атерогенный класс липопротеинов), пре- $\beta$ -липопротеины (при ультрацентрифугировании это ЛПОНП, транспортируют эндогенные липиды) и хиломик-

роны (транспортируют экзогенные липиды) [2, 3]. Ранее было установлено, что после аварии на ЧАЭС у населения загрязненных радионуклидами территорий появился новый фактор риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний гипохолестеролемиа [4]. Однако для доказательства этого предположения необходимы исследования, которые бы сформировали представление о нормальных величинах липопротеинов у населения, проживающего на незагрязненных радионуклидами территориях.

*Целью работы* было изучение соотношения липопротеинов в сыворотке крови людей, проживающих в относительно «чи-

стой» Витебской области, в зависимости от возраста и пола обследуемых.

#### **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели был исследован спектр липопротеинов сыворотки крови у 2534 обследованных лиц (мужчин — 1242, женщин — 1292) методом электрофореза на пластинках с агарозой. После электрофореза пластинки высушивали, окрашивали спиртовым раствором красителя «Судан черный». Относительное содержание окрашенных фракций липопротеинов оценивали денситометрически. В исследовании использованы наборы реагентов «Corma Gel lipo 100» фирмы «Кормей ДиАна», камера для электрофореза и денситометр отечественного производства ЗАО «СОЛАР». Полученный

цифровой материал обработан статистически с использованием t-критерия Стьюдента. В таблицах представлено относительное содержание основных классов липопротеинов, выявляемых методом электрофореза в агарозе, в процентах в виде  $M \pm m$ .

#### **Результаты и обсуждение**

В таблице 1 приведены данные о различиях в спектрах липопротеинов сыворотки крови мужчин и женщин. Для сравнения использованы данные В.С. Камышникова: содержание  $\alpha$ -липопротеинов, пре- $\beta$ -липопротеинов и  $\beta$ -липопротеинов в плазме крови женщин составляет  $31,47 \pm 1,87\%$ ,  $12,11 \pm 1,40\%$ ,  $56,41 \pm 1,51\%$ ; в плазме крови мужчин —  $30,56 \pm 1,43\%$ ,  $13,32 \pm 1,00\%$ ,  $56,12 \pm 1,13\%$  соответственно [1].

**Таблица 1**

**Зависимость распределения липопротеинов (ЛП, %) сыворотки крови от пола**

Группа обследованных	Хиломикроны	Альфа-ЛП	Пре-бета ЛП	Бета-ЛП
Общая группа	$2,25 \pm 0,054$	$31,8 \pm 0,29$	$18,3 \pm 0,22$	$47,7 \pm 0,36$
Мужчины	$2,19 \pm 0,071$	$29,6 \pm 0,41$	$21,6 \pm 0,33$	$46,7 \pm 0,51$
Женщины	$2,33 \pm 0,082$	$32,8 \pm 0,42$	$16,2 \pm 0,28$	$48,7 \pm 0,51$
P	$>0,2$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$

Примечание: достоверное отличие при  $P < 0,05$

Установлено, что у жителей северо-восточного региона Республики Беларусь обнаружены различия в относительном содержании липопротеинов в зависимости от пола: у мужчин достоверно меньше  $\alpha$ -липопротеинов и  $\beta$ -липопротеинов, но больше пре- $\beta$ -липопротеинов. Эти изменения можно рассматривать как признак большей атерогенности сыворотки крови мужчин по сравнению с женщинами.

Считается, что хиломикроны при электрофоретическом исследовании натошак в норме не выявляются. Однако, в проведенном исследовании выявлено наличие хиломикронов у 31,7% обследованных лиц (у 659 из 2077 человек). У мужчин хиломикроны

выявлены в 37,7% случаев (у 381 человека из 1011 обследованных), а у женщин — в 26,1% случаев (у 278 человек из 1066 обследованных). Поэтому в таблицах эти данные приведены, хотя величина содержания хиломикронов в следовых количествах едва ли может оказать существенное влияние на общий спектр липопротеинов крови.

В таблицах 2 и 3 приведены особенности спектра липопротеинов сыворотки крови у мужчин и женщин в зависимости от возраста.

Из анализа данных таблицы 2 следует, что у мужчин с возрастом закономерно уменьшается доля  $\alpha$ -липопротеинов и увеличивается доля  $\beta$ -липопротеинов.

**Таблица 2**

**Зависимость распределения липопротеинов (ЛП, %) сыворотки крови от возраста мужчин (1242 человека)**

Возраст, лет	Количество	Хиломикроны	Альфа-ЛП	Пре-бета ЛП	Бета-ЛП
--------------	------------	-------------	----------	-------------	---------



<20	24	1,78±0,68	34,6±2,37	19,2±1,86	42,4±3,76
20–29	49	1,79±0,42	33,3±1,98	20,9±1,67	44,1±2,57
30–39	132	1,46±0,27	30,6±1,28	22,3±0,85	46,0±1,23
40–49	389	1,95±0,10	28,6±0,33	23,7±0,42	46,4±0,62
50–59	384	2,15±0,121	28,1±0,72	23,1±0,60	46,9±0,91
60–69	218	2,25±0,161	29,0±1,01	19,5±0,661	49,6±1,29
>70	46	2,06±0,75	27,3±1,80	19,0±1,78	51,7±2,73

Примечание: <sup>1</sup> — достоверное отличие ( $P < 0,05$ ) при сравнении с группой «30–39» лет.

Этот вывод правомерен, если сравнение спектров липопротеинов у мужчин практически исчезают, за исключением достоверного роста уровня хиломикроннов в сыворотке крови пациентов в возрастной группе 50–69 лет.

Таблица 3

**Зависимость распределения липопротеинов (%) сыворотки крови от возраста женщин (1292 человека)**

Возраст, лет	Количество	Хиломикронны	Альфа-ЛП	Пре-бета ЛП	Бета-ЛП
<20	32	1,82±0,72	37,2±2,35	13,1±1,15	47,9±2,17
20–29	30	3,16±0,56	39,8±2,45	13,9±2,09	43,2±4,17
30–39	97	2,51±0,43	37,5±1,30	14,9±1,04	45,1±1,87
40–49	246	2,17±0,15	34,3±0,91	18,0±0,701	45,6±1,22
50–59	413	2,30±0,14	32,4±0,451	19,1±0,481	46,2±0,90
60–69	361	2,03±0,14	32,0±0,781	18,5±0,501	47,6±0,88
>70	113	2,73±0,33	31,7±1,631	17,8±0,911	47,8±2,10

Примечание: см. табл. 2.

Закономерное уменьшение концентрации  $\alpha$ -липопротеинов найдено также при электрофоретическом исследовании спектра липопротеинов у женщин (табл. 3). Характерной особенностью соотношения липопротеинов сыворотки крови у женщин в зависимости от возраста является увеличение относительной концентрации пре- $\beta$ -липопротеинов, начиная с 40-летнего возраста.

Таким образом, полученные результаты показывают, что изученные показатели сыворотки крови у жителей северо-восточного региона Республики Беларусь соответствуют средневропейским нормам [1, 5]. Анализ этих спектров свидетельствует, что в старших возрастных группах имеются предпосылки для развития атеросклероза в связи с уменьшением относительного содержания  $\alpha$ -липопротеинов, а также увеличением относительного содержания хиломикроннов у мужчин и пре- $\beta$ -липопротеинов у женщин [2, 3]. У мужчин проатерогенные изме-

нения спектра липопротеинов выражены в большей степени, чем у женщин.

Подытоживая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что электрофорез липопротеинов позволяет оценить состояние основных двух метаболических процессов на уровне липопротеинового обмена, определяющих патогенез атеросклероза: скорость инфильтрации богатых холестерином липопротеинов во внутренний слой стенки кровеносных сосудов и скорость удаления холестерина из сосудов с последующим выведением из организма. В этой сбалансированной системе повышенные концентрации хиломикроннов, пре- $\beta$ -липопротеинов,  $\beta$ -липопротеинов на фоне сниженной концентрации  $\alpha$ -липопротеинов определяют риск избыточного отложения холестерина внутри стенки сосудов [6]. Поэтому представленные материалы предназначены для объективизации методологии мероприятий по выявлению и профилактике атеросклероза у населения северо-

восточного региона Республики Беларусь, а также реабилитации больных с клиническими проявлениями атеросклероза.

#### **Выводы**

1. Относительное содержание основных классов липопротеинов сыворотки крови жителей северо-восточного региона Республики Беларусь соответствуют средневропейским значениям в аналогичных возрастных и половых группах обследованных лиц.

2. В сыворотке крови людей старших возрастных групп нарастает концентрация атерогенных фракций липопротеинов.

2. Рифаи Н., Варника Г. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. М.: Фармарус Принт, 1997. — 440 с.

3. Чиркин А.А. Клинический анализ лабораторных данных. — М.: Медицинская литература, 2004. — 384 с.

4. Чиркин А.А., Цыкунова И.В., Доценко Э.А. Атеросклероз и радиация. — Гомель, 1999. — 128 с.

5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: «Медицина», 2000. — 544 с.

6. Heil W., Koberstein R., Zawta B. Reference ranges for adults and children. Pre-analytical considerations // Boehringer Mannheim GmbH. — 1997. — 182 p.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 1. — С. 171–347.

*Поступила 18.11.2005*

**УДК 613.816 – 056.83 – 08**

### **ВЛИЯНИЕ РЕЦИДИВООПАСНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ РЕМИССИОННОГО ПЕРИОДА НА ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

**И.М. Сквиря**

**Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлены данные о качестве жизни больных алкоголизмом в ремиссии (шифр по МКБ-10 F10.202). Проведен корреляционный анализ различных показателей качества жизни лиц, зависимых от алкоголя. Установлено, что возникающие на фоне ремиссии рецидивоопасные клинические состояния (депрессии и другие) ухудшают качество жизни алкогользависимых пациентов: достоверно снижаются параметры субъективного благополучия ( $p < 0,05$ ), становится дисгармоничной структура показателя качества жизни. На основе полученных данных сформулированы рекомендации, направленные на повышение качества жизни пациентов с алкогольной зависимостью в процессе лечения и реабилитации.

Ключевые слова: алкоголь, зависимость, качество жизни.

### **THE RELEASE INFLUENCE OF THE SITUATIONS DANGEROUS CLINICAL DURING THE REMISSION PERIOD OF THE INDICATOR OF THE INDIVIDUAL'S DEPENDENT ON ALCOHOL QUALITY OF LIFE**

**I.M. Skvira**

**Gomel State Medical University**

The data about quality of the life of the alcohol depended patients in remission time (F10.202) are presented in this articles. The correlation analysis of different parameters of quality of life of the depended persons carried out. It is revealed, that arising on a background of long abstention from the use of alcohol clinical situations (depressions and others) worsen quality of life of the patients with alcoholic dependence: the parameters of subjective satisfaction by life are authentically reduced ( $p < 0,05$ ), there is not a harmonious structure of a parameter of quality of life. Recommendation directed on improvement of quality of the life of alcohol depended persons during treatment and rehabilitation are formulated on the basis of received data.

**Key words:** alcohol, dependence, quality of life.

### **Введение**

В настоящее время актуальность вопроса лечения и профилактики состояний алкогольной зависимости не вызывает сомнений ввиду распространенности, тяжелых социальных, экономических и моральных последствий алкоголизма [6].

Успех лечения этого заболевания, оцениваемый длительностью ремиссии, зависит от множества социально-демографических, личностно-психологических и клинических факторов [4] и, по данным многих авторов, определяется, прежде всего, субъективным уровнем осознания пациентами наличия болезни «алкоголизм» и мотивацией на его лечение [2, 7]. Мотивация к лечению у больных алкоголизмом определяется среди комплекса социально-психологических и клинических факторов в значительной мере удовлетворенностью пациента результатами лечения, своим состоянием в ремиссии после предыдущего лечения [3].

Для определения субъективного удовлетворения собой, своим самочувствием, своим состоянием последние десятилетия в мировой науке получил признание метод определения показателя качества жизни (ПКЖ). Проведенные исследования и в странах СНГ показали, что ПКЖ пациентов с алкогольной зависимостью является информативным, взаимосвязанным с основными клиническими и анамнестическими показателями [1].

**Целью** настоящего исследования было определить, какие основные показатели качества жизни оказывают наибольшее

влияние на интегральную оценку качества жизни у пациентов с алкогольной зависимостью в состоянии компенсированной ремиссии (СКР) и при возникновении на фоне ремиссии рецидивоопасных клинических ситуаций (РОКС).

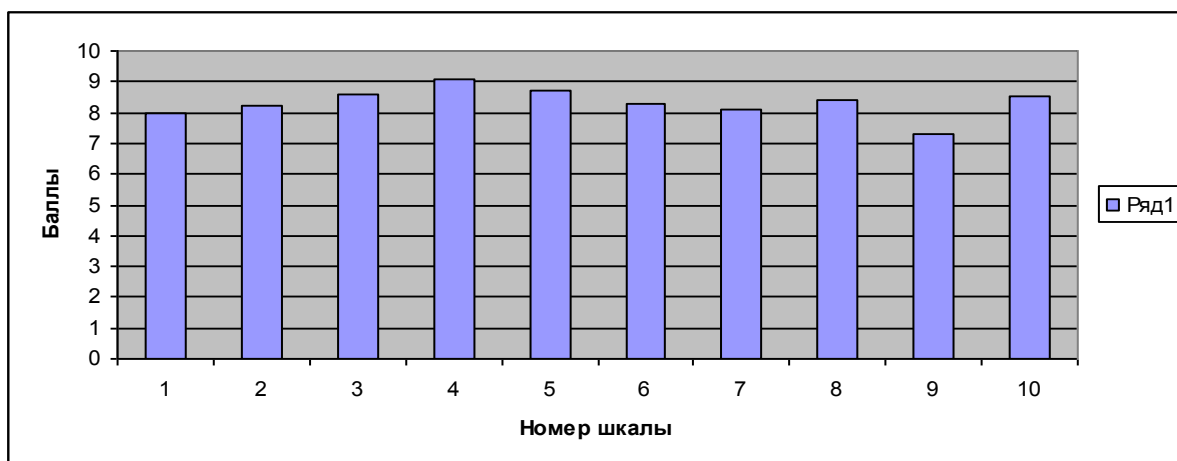
### **Материал и методы**

Нами обследован 41 пациент мужского пола в возрасте от 25 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил  $42,8 \pm 7,2$  года. У всех пациентов был диагностирован синдром алкогольной зависимости, этап сформировавшейся ремиссии [4] (F 10.202 согласно критериям МКБ-10). Из 41 пациента 32 были исследованы в состоянии компенсированной ремиссии, а 9 пациентов были исследованы во время возникновения у них на фоне ремиссии РОКС (депрессии и других расстройств, сопряженных с влечением к алкоголю) [8].

При проведении исследования использовались клинический метод и психологический — опросник «Показатель качества жизни» (ПКЖ) [9], состоящий из 10 шкал. По каждой шкале пациент оценивал показатель в десятибалльной системе. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel (дисперсионный и корреляционный анализ, определение уровня значимости по критерию Стьюдента) [5].

### **Результаты и обсуждения**

Средние величины ПКЖ у пациентов с алкогольной зависимостью в терапевтической ремиссии более одного года представлены на рисунке 1.



**Рис. 1.** Структура показателя качества жизни у пациентов с алкогольной зависимостью в ремиссии

**Примечание:** Здесь и далее на всех иллюстрациях и таблицах шкалы ПКЖ: 1 — физическое благополучие; 2 — психологическое и эмоциональное благополучие; 3 — самообслуживание и независимость в действиях; 4 — трудоспособность; 5 — межличностное взаимодействие; 6 — социо-эмоциональная поддержка; 7 — общественная и служебная поддержка; 8 — самореализация; 9 — духовная реализация; 10 — общее восприятие качества жизни.

Наиболее высоко пациентами в ремиссии оценивались: показатели трудоспособности (шкала № 4), межличностных взаимодействий (шкала № 5), самообслуживания и независимости действий (шкала № 3) и общего восприятия качества жизни (шкала № 10). Наименьшие оценки были получены по показателю духовной реализации (шкала № 9). Возможно, это объяс-

няется недостаточной ясностью для пациентов определения понятия «духовная реализация». Но не исключено, что данное понятие было расшифровано пациентами, как вопрос удовлетворенности смыслом жизни, на который ответить действительно трудно.

Нами проведен корреляционный анализ различных составляющих ПКЖ (табл. 1).

**Таблица 1**

**Корреляционные взаимоотношения между различными составляющими показателя качества жизни у пациентов алкогольной зависимостью в ремиссии**

Шкала	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ИКЖ
1	—	0,46	0,28	0,3	0,19	0,36	0,09	0,09	0,02	0,36	0,5
2	0,46	—	0,58	0,4	0,26	0,5	0,19	0,28	0,04	0,46	0,65
3	0,28	0,58	—	0,32	0,18	0,22	0,23	0,11	0,33	0,29	0,56
4	0,3	0,4	0,32	—	0,35	0,71	0,35	0,37	0,29	0,58	0,74
5	0,19	0,26	0,18	0,35	—	0,66	0,55	0,14	0,07	0,29	0,6
6	0,36	0,26	0,22	0,71	0,66	—	0,49	0,31	0,19	0,57	0,8
7	0,09	0,5	0,23	0,35	0,55	0,49	—	0,53	0,47	0,42	0,69
8	0,09	0,28	0,11	0,37	0,14	0,31	0,53	—	0,16	0,51	0,54
9	0,02	0,04	0,33	0,29	0,07	0,19	0,47	0,16	—	0,23	0,46
10	0,36	0,46	0,29	0,58	0,29	0,57	0,42	0,51	0,23	—	0,73
ИКЖ*	0,5	0,65	0,56	0,74	0,6	0,8	0,69	0,54	0,46	0,73	—

Примечание:\* — ИКЖ — усредненный интегральный показатель качества жизни по 10 шкалам.

Все десять шкал ПКЖ имели положительную корреляцию с усредненным интегральным показателем качества жизни. Диапазон выраженности корреляции колебался от  $r = 0,8$  (шкала «социально-эмоциональная поддержка») до  $r = 0,46$  (шкала «духовная реализация»). Отрицательных (обратных) корреляционных связей отдельных шкал с ИКЖ, а также между собой (табл. 1) у пациентов в состоянии качественной ремиссии не было.

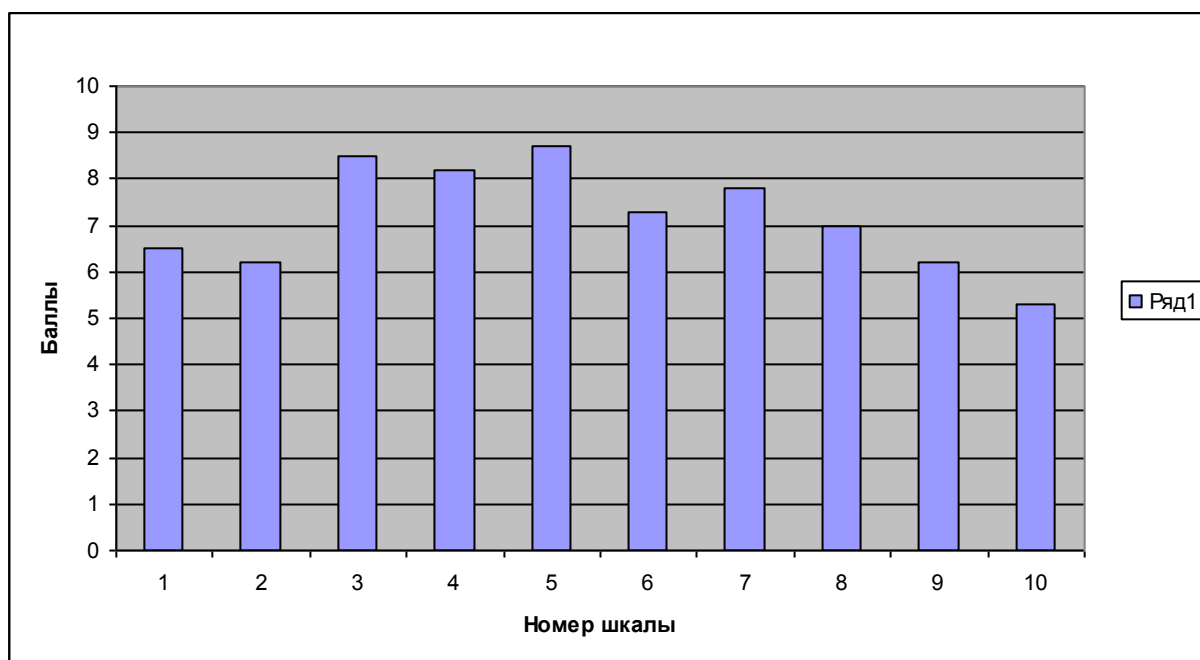
Полученные данные свидетельствуют о том, что структура ПКЖ, оцениваемая по данному тесту, у обследованных паци-

ентов с алкогольной зависимостью в состоянии ремиссии неоднородна. В наибольшей степени восприятие качества жизни в целом у данной категории пациентов зависит от социально-эмоциональной поддержки и трудоспособности. В меньшей степени на восприятие качества жизни влияют духовная реализация, физическое благополучие, самореализация, самостоятельность и независимость действий. Подобная структура качества жизни у пациентов в длительной и качественной ремиссии показывает, что у них удовлетворенность жизнью в целом

определяется, прежде всего, социальными факторами. Биологические факторы (физическое благополучие) и психологические факторы (самореализация, самостоятельность и независимость действий, межличностные взаимодействия, психологическое и эмоциональное состояние) у пациентов с качественной ремиссией гармонично структурируются с социальными факторами, играя при этом соподчиненную роль по отношению к социальным факторам как в самом бытии пациентов, так и в оценке качества жизни. На

наш взгляд, это означает, что в процессе психотерапии были реализованы терапевтические установки на социально значимые цели и достигнута интеграция пациентов с алкогольной зависимостью в социум, что, по определению ряда авторов, является стратегической целью лечения алкоголизма [2].

При возникновении на фоне ремиссии рецидивоопасных клинических состояний [8] нами выявлена следующая (усредненная) структура показателей качества жизни (рис. 2).



**Рис. 2.** Структура показателя качества жизни у пациентов с алкогольной зависимостью при рецидивоопасных клинических ситуациях ремиссионного периода

Примечание: Название шкал см. под рис. 1.

На рисунке видно, что при возникновении РОКС, то есть угрозе срыва и рецидива алкогольной зависимости, пациентами наиболее высоко оценивались показатели «межличностное взаимодействие» (шкала № 5), «трудоспособность» (шкала № 4), «самостоятельность и независимость действий» (шкала № 3).

Далее, по величине оценки показателя, располагались шкалы: «социо-эмоциональная поддержка», «самореализация», «общественная и служебная поддержка». Причем, по этим шкалам оценки по достоверности не отличались от оценок пациентов в СКР ( $p > 0,05$ ). Достоверно при

РОКС, в сравнении с оценками пациентов в качественной ремиссии, снизились оценки по трем шкалам, отражающим компонент качества жизни «субъективное благополучие». Так, по шкале «психологическое и эмоциональное благополучие» (шкала № 2) оценки снизились с  $8,2 \pm 1,0$  балла при КСР до  $5,4 \pm 1,6$  балла в РОКС ( $p = 0,003$ ). По шкале «общее восприятие качества жизни» (шкала №10) — с  $8,5 \pm 1,1$  балла до  $5,7 \pm 1,2$  балла ( $p=0,01$ ) и по шкале «физическое благополучие» (шкала №1) — с  $8,0 \pm 0,6$  балла до  $6,0 \pm 0,9$  балла ( $p=0,01$ ).

При проведении корреляционного анализа различных составляющих ПКЖ у

пациентов с алкогольной зависимостью при РОКС (табл. 2) выявлена положительная корреляция сильной степени между усредненной по всем шкалам интегральной оценкой качества жизни и шкалой «межличностное взаимодействие» ( $r=0,85$ ). Положительная линейная зависимость (в порядке убывания) наблюдалась между усредненной оценкой качества жизни и шкалами «самообслуживание и независимость действий» ( $r=0,69$ ), «духовная реализация» ( $r=0,68$ ), «самореализация» ( $r=0,61$ ), «общее восприятие каче-

ства жизни» ( $r=0,58$ ), «трудоспособность» ( $r=0,53$ ), «общественная и служебная поддержка» ( $r=0,44$ ).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что у пациентов с РОКС, в отличие от пациентов в качественной ремиссии, по трем показателям ПКЖ с усредненным интегральным показателем качества жизни корреляция не выявлена. Это шкалы: «физическое благополучие» ( $r=0,24$ ), «социо-эмоциональная поддержка» ( $r = 0,21$ ), «психологическое и эмоциональное благополучие ( $r=0,05$ ).

Таблица 2

**Корреляционные взаимоотношения между различными показателями качества жизни у пациентов с алкогольной зависимостью при рецидивоопасных клинических ситуациях ремиссионного периода**

Шкала	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ИКЖ
1	—	0,68	0,23	0,38	-0,05	-0,15	0,2	-0,15	-0,08	-0,17	0,24
2	0,68	—	0,01	0	0,02	-0,1	0,11	-0,25	-0,17	-0,49	0,05
3	0,23	0,01	—	0,04	0,54	0,21	0,55	0,42	0,17	0,23	0,69
4	0,38	0	0,04	—	0,25	-0,27	-0,16	0,04	0,74	0,68	0,53
5	-0,05	0,02	0,54	0,25	—	0,05	0,16	0,69	0,65	0,54	0,85
6	-0,15	-0,1	0,21	-0,27	0,05	—	0,72	0,46	-0,29	-0,34	0,21
7	0,2	0,11	0,55	-0,16	0,16	0,72	—	0,37	-0,19	0,22	0,44
8	-0,15	-0,25	0,42	0,04	0,69	0,46	0,37	—	0,15	0,18	0,61
9	-0,09	-0,17	0,17	0,74	0,65	-0,29	-0,19	0,15	—	0,91	0,68
10	-0,17	-0,49	0,23	0,68	0,54	-0,34	0,22	0,18	0,91	—	0,58
ИКЖ	0,24	0,05	0,69	0,53	0,85	0,21	0,44	0,61	0,68	0,58	—

Примечание: Название шкал см. под рис. 1.

Таким образом, если у пациентов в ремиссии структура ПКЖ отличается гармоничностью, то при возникновении рецидивоопасных клинических ситуаций его структура становится дисгармоничной, дезинтегрированной. Так, ряд шкал, характеризующих социальный статус пациента, все еще похож на структуру ПКЖ в ремиссии при сравнительной оценке. Это объясняется отсутствием рецидива. Пациент формально еще находится в том же статусе, что и в ремиссии — на работе, в семье, в обществе. Но РОКС, возможно, не замечаемое близким окружением, плохо осознаваемое самим пациентом и трудное для врачебной идентификации клиническое состояние, четко отражается в оценке ПКЖ. При РОКС, в сравнении с пациентами в качественной ремиссии, по тесту нами выявлено достоверное количествен-

ное снижение показателей, характеризующих субъективное благополучие ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, в рецидивоопасных клинических ситуациях нами установлено отсутствие корреляционной связи обобщенного интегрального ПКЖ с показателями физического, психологически-эмоционального благополучия и социально-эмоциональной поддержкой и дисгармоничная структура ПКЖ в целом. Исходя из этого, можно сформулировать рекомендации для повышения качества жизни у алкогользависимых лиц в период возникновения у них рецидивоопасных ситуаций. При купировании рецидивоопасных клинических ситуаций терапевтические вмешательства следует направлять, прежде всего, на нормализацию физического и психологического состояния пациентов, с помощью суггестивной и когнитивной психотерапии по-

вышать самооценку пациентов, удовлетворенность собой, прорабатывать с ними необходимость приятия медицинской помощи и социальной поддержки.

### Выводы

1. Структура показателя качества жизни у пациентов алкогольной зависимостью в ремиссии имеет тенденцию к гармонизации с доминирующим влиянием социальных показателей на удовлетворенность жизнью.

2. При возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода у пациентов с алкогольной зависимостью структура показателя качества жизни становится дисгармоничной. При относительной сохранности компонентов качества жизни, характеризующих выполнение социальных ролей и внешние условия жизни, пациенты с алкогольной зависимостью в рецидивоопасных клинических состояниях страдают от субъективного неблагополучия, что подтверждается достоверным снижением оценки показателей общего восприятия качества жизни, психологического и физического благополучия ( $p < 0,05$ ).

3. Показатель качества жизни может способствовать ранней диагностике рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода в наркологии с целью оказания экстренной, адресной (в зависимости от структуры показателя качества жизни), комплексной, противорецидивной терапии и быть средством контроля эффективности превентивных, краткосрочных терапевтических интервенций.

### Заключение

В результате исследования установлено, что возникающие на фоне ремиссии рецидивоопасные клинические ситуации ухудшают качество жизни пациентов с алкогольной зависимостью. Тест «Показатель качества жизни» позволяет своевременно обнаруживать изменения качества жизни пациентов, дифференцированно выбирать лечение и служит методом контроля

эффективности профилактических терапевтических интервенций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бараненко А.В. Оценка субъективного качества жизни у лиц с зависимостью от алкоголя // Украинс. вестн. психоневрологии. — 2002. — Т. 10. — Вып. 2 (31). — С. 113–114.
2. Валентик Ю.В. Континуальная психотерапия больных с зависимостью от психоактивных веществ: Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М., 1999. — С. 269–287.
3. Громыко Д.И. Уровни мотивации к лечению и их зависимость от клинико-психологических характеристик больных алкоголизмом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.45. — СПб., 2002. — 22 с.
4. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия. — СПб.: ЭЛБИ, 2002. — 192 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.
6. Максимчук В.П. Перспективы развития наркологической службы в республике Беларусь // Рецепт. — 2001. — № 6. — С. 27–31.
7. Мизерене Р.В. Оценка и прогноз длительности ремиссии при лечении алкоголизма методом эмоционально-эстетической психотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18; 14.00.45. — СПб., 2000. — 18 с.
8. Сосин И.К., Лазирская Л.В., Сквиря И.М. и др. Рецидивоопасные клинические ситуации ремиссионного периода в наркологии // Новые подходы к психотерапии и фармакотерапии состояний зависимости от психоактивных веществ: Матер. 5-й Укр. конф. с межд. участ., посвящ. 86-й год со дня рожд. Заслуженного врача Украины, народного врача СССР А.Р. Довженко 6–7 апреля 2004 г. — Харьков, 2004. — С. 153–159.
9. Mezzich J.E., Cohen Neal, Lin Jason, Ruiperez Maria, Joon Ghyon, Igbal Saeed, Perez Carlos. Validization an efficient quality life index // Abstracts 11 World Congress psychiatry «Psychiatry on new Thresholds». — Hamburg, Germany, 6–11 August 1999. — P. 427–428.

Поступил 10.11.2005

УДК 577.322+616-018.1]:577.121.7

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ В ЭРИТРОЦИТАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИСТЕМЫ « $\text{NANO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ »

М.Н. Стародубцева, С.Н. Черенкевич

Гомельский государственный медицинский университет

**Белорусский государственный университет**

В работе хемилюминесцентными методами изучены условия стремительного развития окислительного стресса в эритроцитах (окислительного взрыва), вызванного их взаимодействием с реагентами системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » при участии гемоглобина. Выявлено, что при концентрациях реагентов выше 500 мкМ наблюдается лавинообразное накопление активных продуктов взаимодействия гемоглобина и реагентов системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ », предположительно, феррилгемоглобина, диоксида азота и пероксинитрита, что и инициирует окислительный взрыв в эритроцитах. Сопровождающее окислительный стресс закисление цитозоля до pH 6,5 активизирует производство этих активных агентов в реакциях с внутриклеточным гемоглобином. Выдвинута гипотеза о наличии положительной обратной связи в механизме развития окислительного стресса в клетках с участием гемсодержащих белков.

**Ключевые слова:** окислительный взрыв, активные формы азота, гемоглобин, эритроциты.

**OXIDATIVE BURST IN RED BLOOD CELLS  
UNDER THE ACTION OF « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » SYSTEM**

**M.N. Starodubtseva, S.N. Cherenkevich**

**Gomel State Medical University  
Belarus State University**

The conditions of development of impetuous oxidative stress in red blood cells (oxidative outburst) caused by red blood cell interaction with reagents of system « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » with hemoglobin participation were studied. The avalanche accumulation of reactive species such as ferrylhemoglobin, nitrogen dioxide, and peroxyxynitrite in the reaction of hemoglobin with reagent of the system « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » was revealed at reagent concentration higher than 500  $\mu\text{M}$ . The intracellular acidosis down to pH 6,5 which accompanies the cellular oxidation stress activates the reactive species production in the hemoglobin reactions. Hypothesis of positive feedback presence in the mechanism of oxidative stress development with heme protein participation in cells was advanced.

**Key words:** oxidative stress, reactive nitrogen species, hemoglobin, red blood cell.

**Введение**

Гемсодержащие белки широко распространены и выполняют важные функции в живых организмах. Сочетание комплексов протопорфирина с ионами железа и сложного аминокислотного состава белковых компонентов определяет разнообразие реакций, в которые эти белки вступают. Гемсодержащие белки могут участвовать в контроле динамического равновесия окислительно-восстановительных реакций в клетке. При определенных условиях гемсодержащие белки удерживают это равновесие на уровне редокс-регуляции клеточных процессов, а при других — смещают его в сторону окислительного стресса [4]. Окислительный стресс клеток и тканей сопровождает многие болезни человека, называемые редокс-ассоциированными заболеваниями, включающими в себя диабет, атеросклероз, гипертензию, нейро-дегенеративные заболевания.

В работе обсуждаются условия, вызывающие стремительное развитие окисли-

тельного стресса в эритроцитах (окислительного взрыва), при участии гемоглобина и активных форм азота и кислорода.

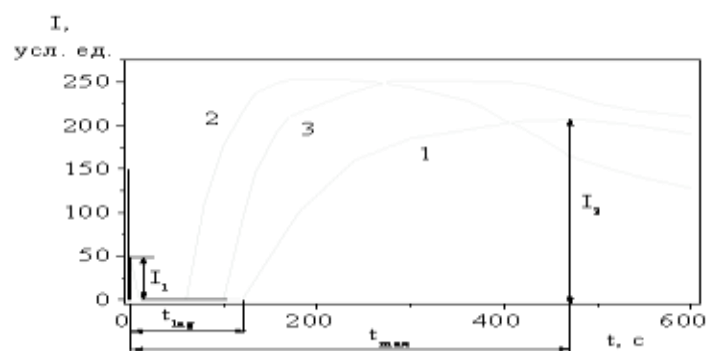
**Материалы и методы**

В работе использовали  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , («Реахим», Россия, ч.д.а.), люминол («Sigma», США). Остальные реактивы были производства России и Беларуси. Растворы  $\text{NaNO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  готовили непосредственно перед опытом. Эритроцитарную массу получали из крови здоровых добровольцев. Эритроциты трижды отмывали и ресуспендировали в фосфатном буфере. Хемилюминесценцию изучали на биохемилюминометре БХЛ-1 (БГУ, Минск, Беларусь) при комнатной температуре. Инициирование реакций, сопровождающихся свечением, осуществляли введением  $\text{H}_2\text{O}_2$  в темноте в кювету, содержащую 2 мл подготовленной суспензии эритроцитов или раствора гемоглобина (фосфатный буфер или буфер Эрла, pH 6,3 или 7,4). При анализе кинетики хемилю-



минесценции использовали следующие характеристики:  $I_1$  и  $I_2$  — максимальные интенсивности первой и второй стадий развития свечения соответственно,  $t_{lag}$  — значение лаг-периода и  $t_{max}$  — время достижения второго максимума интенсивности свечения (рис. 1, кривая 1). При изучении люминол-зависимой хемиллюминесценции суспензий эритроцитов или водных растворов гемоглобина в среду, содержащую эритроциты (32 000 клеток в кювете, буфер Эрла, pH 6,3) или гемоглобин (фосфатный буфер), непосредственно перед измерением интенсивности хемиллюминесценции вводили люминол и в темноте практически одновременно —  $\text{NaNO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$ . При изучении люминол-зависимой  $\text{H}_2\text{O}_2$ -

индуцированной хемиллюминесценции суспензий эритроцитов концентрированные суспензии эритроцитов (гематокрит — 20–40%) подвергали действию системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » в течение 5 мин (фосфатный буфер, pH 6,3), после чего суспензии трехкратно отмывали буферным раствором (pH 7,4) и измеряли интенсивность их люминол-зависимой  $\text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированной хемиллюминесценции (буфер Эрла, pH 7,4). Концентрацию форм гемоглобина в гемолизатах определяли спектрофотометрически с помощью спектрофотометра СФ-18 (Россия). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили по стандартным методам программы Excel ( $n=3\div 8$ ,  $\alpha=0.05$ ).



**Рис. 1.** Кинетические кривые интенсивности ( $I$ ) люминол-зависимой хемиллюминесценции суспензии эритроцитов (1) и водного раствора гемоглобина (2 и 3) при действии системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ». Суспензии эритроцитов содержали: 2,5 мМ  $\text{NaNO}_2$ , 2,5 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 25 мкМ люминола, буфер Эрла, pH 6,3. Водные растворы гемоглобина содержали: 36 мкМ гемоглобина, 5 мМ  $\text{NaNO}_2$ , 5 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 12,5 мкМ люминола, фосфатный буфер, pH 6,3 (2), pH 6,7 (3). Параметры хемиллюминесценции описаны в разделе «Материалы и методы».

### Результаты и их обсуждение

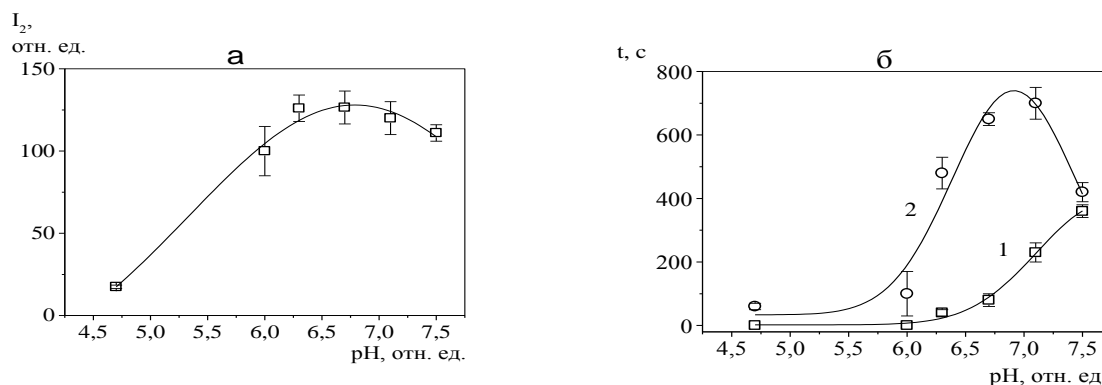
**Реакции гемсодержащих белков с нитритом и активными формами азота и кислорода.** Нитротирозин, нитротриптофан и окисленные тиольные группы белков являются хорошо известными маркерами окислительного стресса клеток и тканей организма человека и выявляются в повышенных количествах при редокс-ассоциированных заболеваниях [8, 12]. Гемсодержащие белки, такие как миоглобин, гемоглобин и некоторые пероксидазы могут катализировать образование нитротирозина и нитротриптофана также хорошо, как и окислять тиольные группы белков в реакции с пероксинитритом или при превращении нитрита в нитрат с участием пероксида водорода [5, 10, 13]. Пероксинитрит является продуктом реакции монооксида

азота с супероксиданион-радикалом, вырабатываемых при различных патологических процессах многими клетками одновременно [7], или реакции пероксида водорода с нитритом. В организме человека уровни пероксида водорода и нитритов повышаются при различных патологиях, в особенности, при сопутствующем курении, терапии азотсодержащими лекарствами, неблагоприятной экологической обстановке. Мы изучили условия генерирования активных агентов, способных модифицировать структуру других молекул, в реакции гемоглобина с нитритом и пероксидом водорода с помощью хемиллюминесцентных методов. В качестве молекулы-мишени действия активных агентов реакции был использован люминол. В реакциях люминола с такими активными агентами, как

пероксинитрит, супероксиданион-радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал, феррилгемоглобин и образуются возбужденные интермедиаты, переход которых в основное состояние сопровождается высокоинтенсивным свечением [11].

Кривая хемилюминесценции раствора, содержащего гемоглобин,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и люминол, характеризуется наличием лаг-периода и длительным высокоинтенсивным свечением (рис. 1, кривые 2 и 3). В основном свечение возникает благодаря производству пероксинитрита, диоксида азота и феррилгемоглобина в этой реакции [10]. Интенсивность и дли-

тельность свечения максимальны при значениях pH среды, ниже физиологических (pH 6,5–7,0) (рис. 2а и 2б). Полученные данные сходны с результатами работы Kilinc K. с соавторами [6], в которой анализировалось производство нитротирозина и потребление нитрита в реакции миоглобина с системой « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ». Очевидно, что производство активных продуктов в реакциях гемоглобина с системой « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » уменьшается при увеличении значений pH среды вплоть до физиологических значений: увеличивается лаг-период и уменьшаются интенсивность и длительность свечения (рис. 2а и 2б).

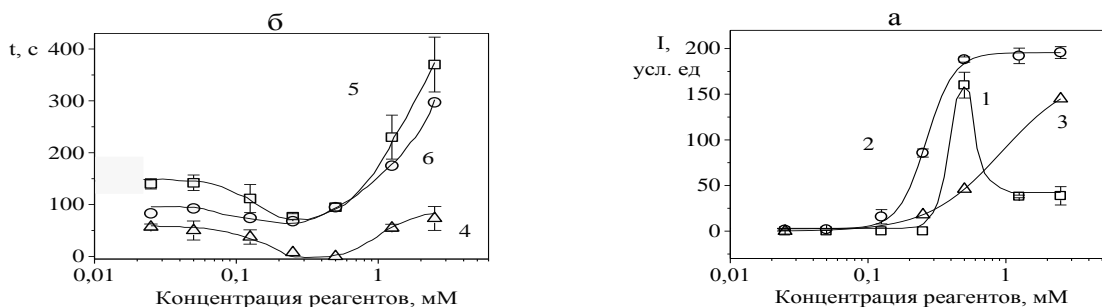


**Рис. 2.** а) pH-зависимость максимальной интенсивности ( $I_2$ ) второй стадии развития люминол-зависимой хемилюминесценции раствора гемоглобина при действии системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ »; б) pH-зависимость длительности лаг-периода ( $t_{\text{lag}}$ , кривая 1) и времени достижения второго максимума интенсивности ( $t_{\text{max}}$ , кривая 2) люминол-зависимой хемилюминесценции раствора гемоглобина при действии системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ».

Фосфатный буфер. 36  $\mu\text{M}$   $\text{HbO}_2$ , 5 мМ  $\text{NaNO}_2$ , 5 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 12.5  $\mu\text{M}$  люминола.

**Взаимодействие эритроцитов с системой « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ».** Производство активных агентов эритроцитами при действии на них системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ », оцениваемое нами по параметрам люминол-зависимой хемилюминесценции суспензий эритроцитов, зависит от начальной концентрации реагентов (рис. 3а и 3б). Анализ зависимостей параметров люминол-зависимой хемилюминесценции суспензии эритроцитов от начальной концентрации реагентов позволил выявить три важных диапазона концентраций: до 250–500 мкМ, 500 мкМ–1 мМ, свыше 1 мМ (рис. 2а и 2б). Первый диапа-

зон концентраций реагентов характеризуется низкоинтенсивной хемилюминесценцией с заметно выраженным лаг-периодом. Во втором диапазоне длительность лаг-периода уменьшается, а интенсивность свечения возрастает. Высокоинтенсивное свечение характерно для третьего диапазона концентраций. Параметры кинетической кривой люминол-зависимой хемилюминесценции суспензии эритроцитов в этом диапазоне концентраций близки к параметрам кинетической кривой люминол-зависимой хемилюминесценции раствора гемоглобина при избытке  $\text{NaNO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (рис. 3, кривые 1–3).



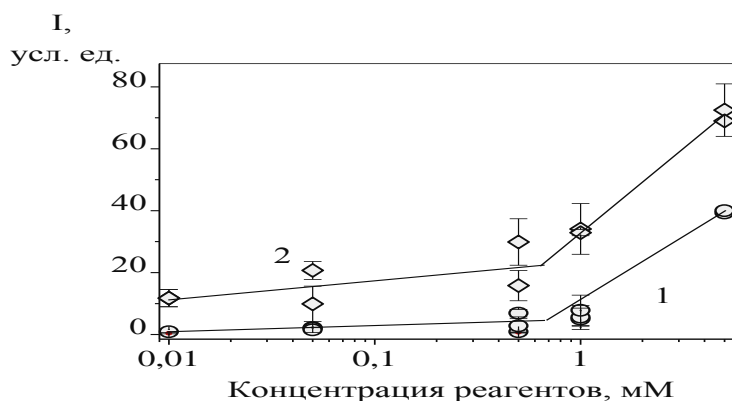
**Рис. 3.** а) Зависимость параметров люминол-зависимой хемилюминесценции суспензии эритроцитов ( $I_1$  и  $I_2$ ) от концентрации реагентов системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ». Кривая 3 представляет зависимость параметра  $I_2$  от концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$  при отсутствии в растворе  $\text{NaNO}_2$ ;

б) Зависимость длительности лаг-периода ( $t_{\text{lag}}$ ), времени достижения второго максимума ( $t_2$ ) интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции суспензии эритроцитов и параметра  $\Delta t = t_2 - t_{\text{lag}}$  от концентрации реагентов системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ».

Буфер Эрла содержал 25 мкМ люминола, pH 6,3.

Мы изучили также люминол-зависимую  $\text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированную хемилюминесценцию эритроцитов, обработанных системой « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ». Люминол-зависимая  $\text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированную хемилюминесценция клеток отражает, в основном, редокс-статус клетки: уровень развития процессов перекисного окисления липидов, активности антиокислительных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы и др.) и концентрации низкомолекулярных антиоксидантов [1, 2]. Зависимость интенсивности хеми-

люминесценции от начальной концентрации реагентов системы « $\text{NaNO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$ », действующих на эритроциты, характеризуется наличием двух стадий: реагенты в концентрации до 500 мкМ — 1 мМ вызывают низкоинтенсивное свечение, а в концентрациях свыше 1 мМ — высокоинтенсивное свечение (рис. 4, кривые 1 и 2). Подобного типа концентрационные зависимости характерны для окисления оксигемоглобина, глутатиона и изменения уровня АТФ в клетке при действии пероксинитрита [3, 9].



**Рис. 4.** Зависимость максимальной интенсивности люминол-зависимой  $\text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированной хемилюминесценции суспензии эритроцитов ( $I_1$ ) от концентрации реагентов системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ». Суспензии эритроцитов содержали: 12,5 мкМ люминола и 25 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1); 5 мкМ люминола и 0,25 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2). Буфер Эрла, pH 7,4.

При низких концентрациях активные реагенты изучаемой системы взаимодействуют исключительно с ферментами и низкомолекулярными антиоксидантами системы антиокислительной защиты клет-

ки: каталаза расщепляет  $\text{H}_2\text{O}_2$ , глутатион реагирует с  $\text{H}_2\text{O}_2$  и формами пероксинитрита, глюкоза реагирует с пероксинитритом [4], что и обуславливает наличие лаг-периода и низкоинтенсивное свечение в

диапазоне концентраций реагентов до 500 мкМ. Реагенты в концентрациях свыше 500 мкМ вызывают широкомасштабное вступление в реакции с активными реагентами системы « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ » гемоглобина — основного белка эритроцитов. Это способствует лавинообразному увеличению количества активных продуктов взаимодействия эритроцитов с системой « $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ »: дополнительно образуются феррилгемоглобин, диоксид азота и пероксинитрит [10]. Это вызывает не просто окислительный стресс, а окислительный взрыв в эритроцитах.

#### Заключение

**Окислительный стресс клетки и гемсодержащие белки.** Как известно, окислительный стресс клеток сопровождается их ацидозом. Уменьшение внутриклеточного pH до 6,5, экспериментально определяемое при окислительном стрессе для различных клеток, приводит к включению сложного механизма положительной обратной связи. С одной стороны, уменьшение pH ниже 6,8 смещает равновесие форм пероксинитрита в сторону высокореакционноспособной формы пероксинитрита — пероксиазотистой кислоты. В закислении цитозоля могут играть важную роль и гемсодержащие белки. Например, окисление гемоглобина способствует уменьшению значения внутриклеточного pH (эффект Бора). С другой стороны, согласно нашим данным и данным литературы, уменьшение внутриклеточного pH активирует реакцию катализа гемсодержащим белком превращений кислородсодержащих соединений азота, продуктами которой являются высокоактивные агенты, главными из которых являются феррил-форма гемсодержащего белка и диоксид азота. В обоих случаях создаются условия для дальнейшего лавинообразного развития окислительного стресса, что приводит к быстрой ликвидации клетки через некроз или иные механизмы удаления клеток с дефектами структур в организме. Действительно, в эритроцитах окислительный взрыв вызывает широкомасштабное перекисное окисление липидов, образование сшивок липидных макромолекул, нарушение структуры цитоскелета и увеличение жесткости мембраны клетки, что способствует быстрому разрушению эритроцитов в селезенке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Суханова Л.Я., Каменская В.В. Хемилюминесценция разновозрастных групп эритроцитов у больных сахарным диабетом // Лабораторное дело. — 1989. — № 12. — С. 33–36
2. Шерстнев М.П., Ли В.С., Халалов Э.М., Сергеев В.И., Лотухин Ю.М. Хемилюминесценция эритроцитов разного возраста в присутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$  // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1982. — № 10. — С. 50–52.
3. Denicola A., Souza J.M., Radi R. Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes // Proceeding of National Academy of Sciences of USA. — 1998. — Vol 95. — P. 3566–3571.
4. Frein D., Schildknecht S., Bachschmid M., Ullrich V. Redox regulation: a new challenge for pharmacology // Biochemical Pharmacology. — 2005. — Vol 70. — P. 811–823.
5. Grzelak A., Balcerczyk A., Mateja A., Bartosz G. Hemoglobin can nitrate itself and other proteins // Biochimica et Biophysica Acta. — 2001. — Vol. 1528. — P. 97–100.
6. Kilinc K., Kilinc A., Wolf R.E., Grisham M.B. Myoglobin-catalyzed tyrosine nitration: no need for peroxynitrite // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2001. — Vol. 285. — С. 273–276.
7. Pryor W.A., Squadrito G.L. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitrite with superoxide // American Journal of Physiology. — 1995. — Vol. 268. — P. 699–722.
8. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples // Drug metabolism review. — 2000. — Vol. 32. — P. 307–326.
9. Soszynski M., Bartosz G. Effects of peroxynitrite on erythrocytes // Biochimica et Biophysica Acta — 1996. — Vol. 1291. — P. 107–114.
10. Starodubtseva M.N., Cherenkevich S.N., Semenkova G.N. Chemiluminescence analysis of interaction between hemoglobin and sodium nitrite and hydrogen peroxide In Chemiluminescence at the turn of the Millenium: An indispensable tool in modern chemistry, biochemistry and medicine, Ed.: Albrecht S., Zimmermann Th., Brandl H., Dresden: Schweda-Werbedruck GmbH// Druckerei & Verlag. — 2001. — P. 76–81.
11. Tarpey M.M., Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite // Circulation Research. — 2001. — Vol. 89. — P. 224–236.
12. Turko I.V., Murad F. Protein Nitration in Cardiovascular Diseases // Pharmacological Review. — 2002. — Vol. 54. — P. 619–634.
13. Witting P.K., Mauk A.G., Douglas D.J., Stocker R. Reaction of human myoglobin and peroxynitrite: characterizing biomarkers for myoglobin-derived oxidative stress // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2001. — Vol. 286. — P. 352–356.

Поступила 06.12.2005

УДК: 61:378 «312»

## ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.П. Шмаков, А.Э. Питкевич, А.А. Янушкевич, Н.Н. Зуев

Витебский государственный медицинский университет

В статье обсуждаются проблемы высшего медицинского образования в современных условиях. Дается оценка качеству подготовки выпускников и пути ее улучшения в контексте реформирования образовательной системы.

Ключевые слова: образование, профессиональная подготовка, умения и навыки.

## THE VISION OF FEATURES OF THE MEDICAL EDUCATION IN MODERN CONDITIONS

A.P. Shmakov, A.E. Pitkevich, A.A. Yanushkevich, N.N. Zuev

Vitebsk State Medical University

Problems of higher medical education in modern condition are discussed in our article. We give thoughts about its improvement.

Key words: education, professional preparation, skills.

Изучение исторических подходов к обучению медицине свидетельствует о стремлении выдающихся наставников добиваться в рамках социально-экономического заказа общественной формации главной задачи — сохранения здоровья населения.

Исследование дидактических законов медицинской образовательной деятельности постоянно наталкивается и нередко разбивается о ряд трудноразрешимых вопросов: длительность, содержание, методология и методика, конечный результат обучения и многое другое. Законы рынка, напротив, диктуют необходимость точных ответов на них.

Предпринятые Веселковым Ф.С. и соавторами [1] попытки формулировки основного закона образовательной деятельности позволили выделить следующие аксиомы, на которых стоит высшее образование:

1. Научно-обоснованные размеры учебного времени студентов.

2. Оптимизация обучения профессиональным знаниям и умениям.

3. Оптимизация обучения умениям исполнительского и творческого труда.

4. Оценка работы вузов по конечным результатам — остаточным знаниям выпускников, выходящих на рынок труда.

В настоящее время в высшей школе сложилась следующая, противоречащая основному дидактическому закону ситуация:

1. Чрезмерные, а не научно-обоснованные размеры учебного времени студентов.

2. Большое внимание к обучению знаниям, а не умениям, в том числе навыкам.

3. Достаточное внимание к умениям исполнительского труда при явно слабом обучении творческому труду.

4. Полное отсутствие оценки работы вузов в зависимости от остаточных знаний и умений выпускников.

Для ликвидации этого несоответствия, в целях оптимизации обучения рекомендуется:

1. Ликвидировать чрезмерную учебную нагрузку студентов, доведя ее до научно-обоснованных медицинских и социальных норм. Это позволит сохранить здоровье студентов и повысить полезную отдачу труда специалистов в годы их работы.

2. Сократить время на обучение студентов знаниям без ущерба для квалификации будущих специалистов. Резервы здесь имеются немалые: излишние знания из общей эрудиции, бесполезные третьестепенные знания, чрезмерное дублирование знаний смежными дисциплинами и т.д.

3. Значительно увеличить время на обучение студентов навыкам творческого труда — решающего фактора высокой квалификации специалиста в условиях рыночного хозяйства и решения сложной задачи перевода страны на инновационный путь развития. При этом надо понять, что только высшему образованию, а не средне-профессиональному под силу обучать специалистов творческому труду.

4. Оценку работы вузов осуществлять в основном по конечным результатам —

остаточным знаниям и умениям выпускников, а не только по знаниям студентов на экзаменах, которые являются лишь промежуточными, временными, быстро улетающими.

Любое профессиональное образование есть обучение будущих работников предстоящей им деятельности. С позиций ее интеллектуальности, сложности обучения и применения труд бывает исполнительский (более простой) и творческий (более сложный). В процессе исполнительского труда выполняются какие-либо предписания, инструкции, методические рекомендации, приказы, протоколы, творчество здесь не только не поощряется, но недопустимо.

Творческий труд требует от специалиста, используя личные способности самостоятельного, критического, созидательного мышления, творить что-то новое, оригинальное. Особенность творческой работы — ее разовость, неповторимость, исследовательский характер с обязательным использованием научных методов познания и преобразования действительности, то есть самостоятельное активное мышление и деятельность.

Подготовка студентов включает не только обучение знаниям, но и умениям и навыкам работы по специальности. О навыках же сегодня вообще остается только мечтать, поскольку пока им учит не вуз, а будущее рабочее место специалиста. Конечно, вуз не способен обучить всем навыкам, но его задача — дать студентам понимание навыков работы хотя бы на нескольких примерах. Главная форма обучения студентов умениям и навыкам работы по специальности — практика.

В ходе анализа медицинского образования всем становится очевидно, что дать студенту и потребовать от него усвоения всего объема предусмотренных программой обучения и требованиями современного здравоохранения профессиональных знаний и умений, а тем более творческого их применения — без чего нет врача, невозможно. Если знания можно получить путем самоподготовки, то умение их использовать, а тем более навык их применения в клинике сформировать просто невозможно. Это задача многих лет целе-

направленной деятельности по освоению научного подхода, правильного творческого клинического мышления в работе с больными, которое всегда отличает хорошего врача от ремесленника [2].

Сложность современной ситуации в медицинской образовательной деятельности состоит в том, что студентов «недоучивают» умениям, но «переучивают» знаниям. Но без умений знания мертвы, а без знаний — умения не востребованы. Задача профессионального образования состоит в оптимальном сочетании обучения студентов знаниям и умениям. Если же говорить об умениях и навыках, то всех студентов следует преимущественно обучать умениям профессии (общеврачебные), а навыкам — лишь узких специалистов.

Изложенные мысли позволяют придти к следующему:

1) качественное обучение медицине требует значительно большего времени, чем затрачивается сегодня;

2) освоение медицинских знаний и обучение исполнительскому труду — умениям профессии следует проводить преимущественно в медицинских колледжах (училищах), что позволит оптимизировать учебную программу вуза;

3) обучение в медицинских вузах необходимо проводить с преимущественным использованием методологии и методик учебно-исследовательской, научно-исследовательской работы, инновационного труда в целях развития творческих умений и навыков врача;

4) для оценки результатов обучения применять трехступенчатую систему контроля: практические навыки, тестирование, собеседование;

5) выработку навыков специальности осуществлять преимущественно в ходе последипломной подготовки врача-специалиста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Веселков Ф.С., Ковалев С.Г.* Обучение экономистов методам творческого труда — стратегическая задача высшего образования в России в 21 веке // Известия СПбГУЭФ. — 2000. — № 1. — С. 46–52.

2. *Шмаков А.П., Фомченко А.И.* Взгляд на последипломное обучение врача. Подготовка детского хирурга // Последипломное мед.обр. в РБ: Матер.1-й Респ. науч.-практ. конф. — Витебск, 1998. — С. 85–88.

Поступила 14.10.2005

## МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 612.014.482: 613.643  
**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОПУЛЯЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ  
МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РАЗНОЙ ПРИРОДЫ**

**Е.М. Кадукова**

**Институт радиобиологии» НАН Беларуси**

Исследованы морфофункциональные характеристики популяции альвеолярных макрофагов мышей после сочетанного влияния ионизирующего излучения в разных дозах и диоксида серы. Показано, что воздействие ионизирующего излучения изменяет не только структурно-функциональное состояние популяции АМ, но и ее реактивность к действию диоксида серы. Степень выраженности этой реакции может быть критерием оценки модифицирующего влияния ионизирующего излучения на реакцию альвеолярных макрофагов к действию диоксида серы.

Ключевые слова: альвеолярные макрофаги, ионизирующее излучение, диоксид серы, сочетанное воздействие.

**MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF ALVEOLAR MACROPHAGES  
POPULATION UNDER COMBINED INFLUENCE OF DIFFERENT  
NATURE ANTROPOGENIC FACTORS**

**E.M. Kadukova**

**Institute of radiobiology National Academy of Sciences of Belarus**

The changes of the sizes and absorb activity of mice alveolar macrophages at 1, 7, 15 and 30 days after separate and combined effects of gamma-irradiation and sulphure oxide were investigated by computer morphometric and immunologic methodes. Irradiation was shown to change the response of alveolar macrophages to the sulphure oxide action.

Key words: alveolar macrophages, ionizing irradiation, sulphur oxide, combined effect.

Техногенное воздействие человека на биосферу сопровождается значительным изменением экологической обстановки. В результате этого отмечены перестройки в протекании стереотипных реакций основных защитных систем организма, и как следствие, изменение структуры заболеваемости [11].

Так, результаты выполненных исследований по оценке детской заболеваемости в Беларуси за период с 1995 по 2000 гг. показали, что самые высокие показатели отмечены в Минском и Гомельском регионах. По сравнению с 1993 годом на 36,1% возросло количество детей с впервые в жизни установленным диагнозом, в кото-

ром преобладают заболевания органов дыхания (70,8%) [1].

Относительный вклад техногенного загрязнения, ответственного за заболеваемость детей в регионах республики, в среднем составил 32,5%, что в 1,5 раза выше, чем в России.

Указанное различие может быть объяснено существенным вкладом загрязнения окружающей среды Беларуси автотранспортом и последствиями аварии на Чернобыльской АЭС.

Возможной причиной повышенного уровня заболеваемости может быть изменение чувствительности организма в условиях хронического облучения к действию

нерадиационных факторов, в частности, атмосферных загрязнителей.

В условиях непрерывно меняющейся внешней среды одним из важнейших адаптационных механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды, является иммунная система. Отклик иммунной системы на экзогенные или эндогенные факторы, нарушающие гомеостаз, проявляется изменениями в ее клеточных и гуморальных звеньях. Изучение отдельных конкретных эффектов иммунного ответа способствует пониманию системного характера воздействия среды на иммунитет [2].

Установлена положительная корреляционная связь между респираторной заболеваемостью и степенью загрязнения атмосферного воздуха вредными веществами: диоксидом серы, пылью, диоксидом азота, оксидом углерода [3].

Одно из центральных мест в иммунной системе занимают мононуклеарные фагоциты. Они принимают участие в иммунном ответе на всех его этапах: от осуществления немедленной защитной реакции до вступления в действие специфических механизмов иммунитета, участия в процессинге и презентации антигена, выполнения эффекторных функций в результате активации цитокинами.

Около 15% от всех мононуклеарных фагоцитов организма составляют легочные макрофаги, которые включают в себя три группы: макрофаги воздухоносных путей, интерстиция легкого и альвеолярные макрофаги. Последние из них наиболее многочисленны и полно изучены, так как могут быть легко выделены.

Ряд работ посвящен изучению биологических эффектов диоксида серы на легкие и их клеточные компоненты, которые проявляются как функциональными изменениями со стороны респираторного тракта, так и повреждением механизмов регуляции на молекулярном уровне [5, 7].

В то же время описаны реакции эффекторов клеточного иммунитета легких при воздействии ионизирующего излучения в разных дозах, которые проявляются напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов легких, неполноценностью фагоцитарных механизмов защиты в ранние сроки после воздействия [8].

Работ по исследованию сочетанного воздействия ионизирующего излучения и диоксида серы на легкие и их клеточные компоненты недостаточно.

**Цель настоящего исследования:** изучить морфометрические и функциональные характеристики популяции альвеолярных макрофагов (АМ) мышей в условиях сочетанного воздействия ионизирующего излучения и одного из доминирующих атмосферных загрязнителей — диоксида серы.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследования выполнены на мышах линии Af обоего пола 24-недельного возраста (масса 20–22 г). Через 1 час после общего однократного  $\gamma$ -облучения в дозах 0,1; 0,35 и 1,0 Гр при мощности дозы 1,67 сГр/мин (источник  $^{60}\text{Co}$ ) мышей ингалировали диоксидом серы в концентрации 20 мг/м<sup>3</sup> ингаляционной камеры в течение 1 часа.

Бронхоальвеолярные смывы (БАС) получали в 1, 7, 15 и 30 сутки после радиационно-химического воздействия по методу Murgvik Q.N. [13] у мышей, предварительно наркотизированных введением тиопентала натрия (100 мг/кг) внутривенно. Каждая экспериментальная группа состояла из 5–6 животных.

Фагоцитарная активность макрофагов определялась в реакции поглощения полистирольных частиц латекса с подсчетом в приготовленных и окрашенных по Романовскому мазках процента фагоцитирующих клеток через 60 минут от начала реакции фагоцитоза — фагоцитарного индекса (ФИ).

Аналогичные препараты использовались для проведения морфометрического анализа популяции АМ. Площади АМ в мкм<sup>2</sup> определялись с помощью компьютеризированной установки, состоящей из микроскопа ЛЮОММ И1, цифровой телекамеры SANYO типа VCC-3770P и персонального компьютера Pentium 200 с видеокартой.

Основные статистические показатели исследуемых величин определялись в Excel и отражались в таблицах результатов в виде средних значений  $\pm$  статистическая ошибка для средних значений.

#### **Результаты и обсуждение**

В результате проведенного исследования установлено, что средняя площадь АМ у контрольных животных находилась в пределах от 191,5 до 268,4 мкм<sup>2</sup> в зависимости от периода наблюдения (табл.1), в



связи с чем для каждой экспериментальной точки использовался свой контроль.

Таблица 1

**Площадь (мкм<sup>2</sup>) альвеолярных макрофагов после радиационно-химического воздействия**

Воздействие	1 сутки	7 сутки	15 сутки	30 сутки
Контроль	212,7±11,2	268,4±13,5	202,8±8,7	191,5±6,2
0,1 Гр	233,3±25,9	315,1±11,3*	178,5±4,6*	192,8±7,7
0,35 Гр	179,6±6,7*	360,0±14,2*	143,7±4,2*	220,7±8,0*
1,0 Гр	184,3±6,5*	354,2±12,5*	165,7±5,5*	200,0±7,6
SO <sub>2</sub>	210,7±7,1	309,0±16,5	165,8±5,1*	228,1±7,8*
0,1 Гр + SO <sub>2</sub>	204,7±13,6	398,6±29,6*	207,1±9,9	218,2±8,0*
0,35 Гр + SO <sub>2</sub>	198,1±19,3	238,8±15,1	186,5±6,7	197,6±7,8
1,0 Гр + SO <sub>2</sub>	227,2±17,2	187,1±9,0*	184,7±5,8	211,7±6,2*

Примечание: \* — разница с контролем статистически достоверна при p<0,05

В 1 сутки после облучения в дозах 0,35 и 1,0 Гр средняя площадь макрофагов была достоверно ниже контрольного уровня (табл. 1), что может быть объяснено нарушением процессов вымывания АМ из легких после облучения, так как в смывах отсутствовали клетки с площадями более 450 мкм<sup>2</sup>. Еще одной причиной уменьшения средних размеров клеток в этот период может быть измене-

ние цитоархитектоники самих макрофагов вследствие облучения [4].

При исследовании фагоцитарной функции АМ установлено, что после внешнего облучения в исследуемых дозах, а также после ингаляции мышей сернистым ангидридом в 1 сутки в смывах из легких количество фагоцитов не носит достоверных отличий от значений соответствующего контроля, о чем можно судить по величине ФИ (табл. 2).

Таблица 2

**Фагоцитарный индекс АМ половозрелых мышей после радиационно-химического воздействия**

Воздействие	1 сутки	7 сутки	15 сутки	30 сутки
Контроль	44,0±2,9	39,2±3,3	44,0±2,3	46,5±2,7
0,1 Гр	47,6±0,7	34,4±2,5	40,0±2,3	36,4±2,6*
0,35 Гр	45,0±0,6	38,0±0,8	40,8±2,1	43,2±3,1
1,0 Гр	45,8±2,1	41,4±2,7	36,0±2,3*	37,8±2,1
SO <sub>2</sub>	46,0±3,7	38,4±2,8	38,0±1,4	51,0±2,9
0,1 Гр+SO <sub>2</sub>	41,4±1,8	40,2±1,6	36,8±1,7*	49,5±2,9
0,35 Гр+ SO <sub>2</sub>	46,4±2,5	35,2±2,1	32,8±1,9*	59,2±2,4*
1,0 Гр + SO <sub>2</sub>	52,8±0,8*	30,0±3,1	37,6±2,8	59,0±1,8*

Примечание: \* — разница с контролем статистически достоверна при p<0,05

В группах мышей после радиационно-химического воздействия средние площади клеток в смывах не отличались от таковых в контроле, но несколько увеличилось количество более крупных по размерам АМ (20% АМ с площадью более 350 мкм<sup>2</sup>), ко-

торые активно участвуют в реакции фагоцитоза, вследствие чего процент фагоцитов в смывах был выше нормы после облучения в дозе 1,0 Гр также на 20%.

На 7 сутки средняя площадь клеток в смывах была выше по отношению к контролю

в группах облученных мышей, достигая максимума при 0,35 Гр — 360,0 мкм<sup>2</sup> (табл. 1), что может быть вызвано гибелью в результате облучения более радиочувствительных предшественников макрофагов и нарушением механизмов их поступления в легкие из интерстиция, что подтверждается сдвигом вправо на гистограммах распределения клеток смывов по площадям: более 30% клеток после облучения 1 Гр имеют площадь 450 мкм<sup>2</sup> и более.

После воздействия диоксида серы и его сочетании с дозой 0,1 Гр гистограммы распределения АМ по площадям соответствовали вышеуказанным, в отличие от сочетания с облучением в дозах 0,35 и 1,0 Гр, когда в БАС практически отсутствовали клетки с площадями более 300 мкм<sup>2</sup>, а при дозе облучения 1 Гр более 50% клеток смывов из легких имели площадь 150–200 мкм<sup>2</sup>.

После сочетанного действия исследуемых факторов в 7 сутки при дозе 1 Гр произошло резкое снижение количества фагоцитов в БАС (практически вдвое по отношению к этому показателю в 1 сутки наблюдения) (табл. 2).

Принимая во внимание радиочувствительность зрелых макрофагов, можно полагать, что наблюдаемые изменения в большей степени обусловлены гибелью радиочувствительных предшественников, находящихся в костном мозге, крови и интерстициальном пространстве.

Также следует учитывать, что помимо прямого действия на клетки излучение оказывает опосредованный эффект за счет нарушения сосудистой проницаемости и развития интерстициального отека, которые наблюдаются в легких после облучения в более высоких дозах.

На 15 сутки эксперимента в группах мышей после отдельного действия облучения и ингаляции диоксидом серы наблюдался сдвиг в популяции вымываемых клеток в сторону более молодых моноцитоподобных форм, что отразилось в уменьшении средних площадей АМ с максимальным отклонением от контроля после облучения в дозах 0,35 и 1,0 Гр — на 59,1 и 37,1 мкм<sup>2</sup> соответственно (табл. 1): после облучения в этих дозах около 80% АМ смывов имели площадь 150–200 мкм<sup>2</sup>. Фагоцитарная активность АМ была снижена (табл. 2).

У животных после воздействия двух исследуемых факторов при дозах облуче-

ния 0,1 и 0,35 Гр средние площади АМ статистически не отличались от контрольных, что объясняется наличием в смывах нескольких популяций клеток: более мелких (до 60%) и крупных.

ФИ макрофагов мышей, подвергнутых сочетанному воздействию факторов, был снижен в этот срок при всех исследуемых дозах, максимально отклоняясь от уровня контроля после облучения 0,35 Гр (табл. 2).

Аналогичные изменения наблюдали после сочетанного воздействия оксидов азота (80 мг/м<sup>3</sup>) и облучения в дозе 0,35 Гр. В 15 сутки в смывах также выделяли два типа АМ: мелкие и крупные. Для мелких АМ было характерно наличие тонких радиально расходящихся филоподий. Крупные АМ имели слабую складчатость без выраженных раффлов [4].

К 30 суткам у мышей, облученных в дозе 0,1 Гр, не наблюдалось отличий от уровня контроля по средним значениям площадей АМ в смывах.

В остальных группах эти значения были несколько увеличены, максимально превышая контрольные у мышей после облучения в дозе 0,35 Гр и в группе ингалированных диоксидом серы животных. Во всех группах после сочетанного воздействия в эти сутки также отмечалось увеличение средних площадей АМ в смывах за счет присутствия большего процента крупных по размерам клеток (табл. 1).

Через 30 суток после облучения и ингаляции мышей диоксидом серы очевидна разница в количестве активных макрофагов в смывах мышей в группах после отдельного и сочетанного влияния факторов: если у облученных мышей отмечалась тенденция к снижению количества фагоцитов в смывах, то после сочетанного воздействия количество фагоцитов превышало контрольный уровень на 27,3% и 26,9% соответственно и достоверно при дозах 0,35 и 1,0 Гр (табл. 2).

Следует отметить тот факт, что в 30 сутки после облучения в дозе 0,1 Гр, соответствующая практически полностью уровню контроля по средним размерам клеток в популяции, АМ тем не менее проявляли пониженную фагоцитарную активность. Это можно объяснить наличием в популяции зрелых макрофагов, которые подверглись облучению в стадии моноцита, что отрази-

лось в нарушении функциональных параметров при их последующем созревании.

Таким образом, после сочетанного действия исследуемых факторов происходят изменения морфологических характеристик АМ, что отражается в изменении поглотительной активности фагоцитов у мышей (снижению функции поглощения частиц в 7 и 15 сутки наблюдения), подвергнутых сочетанному воздействию исследуемых факторов, по сравнению с аналогичной активностью в группах отдельно облученных и ингалированных диоксидом серы животных.

Известно, что АМ — морфологически и функционально гетерогенная популяция. Субпопуляции макрофагов различаются по размерам, экспрессии мембранных рецепторов, а также своей функциональной активностью [6, 14].

Соотношение субпопуляций АМ в легких изменяется при заболеваниях. Так, у морских свинок в отличие от контрольных животных, у которых основу популяции АМ составляют зрелые клетки, ранний период развития туберкулезной инфекции характеризуется появлением в БАС значительного числа моноцитов и молодых макрофагов с ультраструктурными признаками активного биосинтеза [10].

На соотношение субпопуляций АМ оказывает влияние воздействие внешних факторов разной природы. В работе [9], после облучения крыс в дозе 1 Гр обнаружены существенные отличия от контрольных животных в соотношении разных субпопуляций макрофагов: через 1–14 суток после облучения количество разрушающихся макрофагов повышалось с  $3,1 \pm 0,1$  до  $13,5 \pm 1,7$ – $21,7 \pm 4,8\%$ , количество зрелых функционально активных макрофагов снижалось с  $35,1 \pm 3,9$  до  $17,0 \pm 1,0$  —  $16,8 \pm 3,8\%$ . После облучения животных в дозе 4 Гр в 1–14 сутки исследования количество разрушающихся макрофагов увеличивалось с  $3,1 \pm 0,1$  до  $28,0 \pm 2,0\%$ . В 30–90 сутки при этой дозе изменения соотношения макрофагальных элементов были связаны со снижением количества зрелых функционально активных макрофагов с  $35,1 \pm 3,9\%$  у контрольных до  $13,0 \pm 3,8\%$  у подопытных и с повышением количества молодых макрофагальных форм с  $50,4 \pm 3,9\%$  у контрольных до  $81,0 \pm 1,3\%$  у подопытных жи-

вотных. Наличие в смыве большого количества молодых макрофагов авторы связывали с повышением активности моноцитогенеза после облучения в этой дозе.

Gross N.J. с соавт. изучали распределение размеров в популяции АМ через 2 и 4 недели после облучения мышей линии CF в дозе 1800 рад. АМ контрольных животных имели диаметр 13–14 мкм, причем не встречалось клеток с диаметром больше 20 мкм.

Через две недели после облучения происходил сдвиг вправо кривой распределения диаметра АМ в БАС ( $\bar{X} = 17,6 \pm 2,7$  мкм), причем в смывах появлялись АМ с диаметром больше 25 мкм и отсутствовали клетки с диаметром меньше 12 мкм.

Через 4 недели после облучения в БАС отмечалось появление двух субпопуляций клеток: одна состояла из крупных клеток ( $\bar{X} = 21,6 \pm 4,7$  мкм), а около 15% от всех клеток имели небольшой диаметр ( $\bar{X} = 10,1 \pm 1,7$  мкм) [12].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что АМ являются более радиочувствительными, чем это считалось ранее.

Кроме того, ионизирующее излучение в исследуемых дозах, оказывая влияние на реактивность иммунной системы, изменяет ответную реакцию альвеолярных макрофагов на действие диоксида серы, которая проявляется в изменении средних площадей клеток (табл.1), а также их фагоцитарной активности (табл. 2).

#### **Заключение**

Высокая морфо-функциональная гетерогенность популяции АМ является физиологической основой, определяющей ответную реакцию макрофагальной системы на внешний раздражитель. Непосредственно воздействие ионизирующего излучения не только изменяет структурно-функциональное состояние популяции АМ, но и ее реактивность при действии диоксида серы. Степень выраженности этой реакции может быть критерием оценки модифицирующего влияния ионизирующего излучения, длительности сохранения индуцированного повреждения и влияния на функциональную активность клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бережной А.В., Остроумов А.А.* Экологическая и эпидемиологическая ситуация в регионах Беларуси. (Методика оценки) // Инженерная экология. — 2003. — № 2. — С. 27–37.
2. *Димитриев Д.А., Румянцева Е.Г.* Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему // Гиг. и санитар. — 2002. — № 3. — С. 68–71.
3. *Косарев В.В., Сиротко И.И.* Загрязняющие факторы окружающей среды крупного промышленного центра // Гиг. и санитар. — 2002. — № 1. — С. 6–8.
4. *Маленчанка А.Ф., Слука Б.А., Даражэнкава Т.Е.* Цытаархітэктоніка альвеолярных макрафагау пры апрамяненні I уздзеянні аксідау азоту // Весц. Акад. Нав. Бел. — сер. біял. Навук. — 1994. — № 4. — С. 89–95.
5. *Пинчук В.В.* Метаболический ответ клеток легких на ингаляционное поступление в организм сернистого ангидрида в условиях хронического эксперимента: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / ГНУ «Ин-т радиобиол. НАН Беларуси». — Мн., 2003. — 17 с.
6. *Родионов С.В., Паутин В.И., Макаренко И.Г., Земсков В.М.* Новый подход к изучению гетерогенности макрофагов // Иммунол. — 1985. — № 3. — С. 34–37.
7. *Таганович А.Д., Пинчук В.В., Мороз О.Е., Морозова Р.П., Шимкова Т.С.* Макрофаги легких — чувствительная модель оценки воздействия двуокиси серы на организм // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Тр. науч. конф. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова — СПб., 1998. — Т. 2. — С. 409–413.
8. *Тимохина Н.И.* Состояние популяций эффекторов клеточного иммунитета легких при воздействии ионизирующих излучений: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.01 / ГНУ «Ин-т радиобиол. НАН Беларуси». — Мн., 2003. — 21 с.
9. *Фетисова Л.И.* Фагоцитарная активность свободных легочных макрофагов после гамма-облучения // Мед. радиология. — 1987. — № 5. — С. 74–76.
10. *Филиппенко Л.Н., Каминская Г.О., Алиева Л.Н.* Морфологическая гетерогенность и функциональный статус альвеолярных макрофагов БАЛ при развитии туберкулезного воспаления у морских свинок // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1988. — Т. 106. — № 8. — С. 242–247.
11. *Филонов В.П., Соколов С.М., Науменко Т.Е.* Эколого-эпидемиологическая оценка риска для здоровья человека от качества атмосферы. — Мн., 2001. — 187 с.
12. *Gross N.J., Balis J.V.* Functional, biochemical and morphologic changes in alveolar macrophages following thoracic X-irradiation // Lab. Invest. — 1978. — Vol. 39. — P. 381–389.
13. *Myrvik Q. N., Leake E. S., Fariss B.* Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: a technique to procure them in a high state of purity // J. Immunol. — 1961. — Vol. 86. — P. 128–136.
14. *Shellito J., Kaltreider B.* Heterogeneity of immunologic function among subfractions of normal rat alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — Vol. 129. — P. 747–753.

Поступила 18.11.2005

УДК 599:591.04.539.1.047]:612.178.5+612.172.2

### ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ КАРБАХОЛИНОМ

Д.Г. Сташкевич, В.А. Сюсюкин, Л.М. Лобанок, А.Д. Наумов

Институт радиобиологии НАН Беларуси

Изучены механизмы формирования гипотензивной реакции, вызванной карбахолином, после острого (1 и 6 Гр при мощности 0,064 Гр/мин) и хронического (1 Гр при мощности 0,011 мГр/мин) облучения. Выявлена двуцентровая модель протекания реакции. Суммарный уровень гипотензивной реакции у контрольных и опытных животных не различался. У облученных животных наблюдалось достоверное повышение чувствительности М-холинорецепторов сердца к карбахолину, особенно при поглощенной дозе 6 Гр.

**Ключевые слова:** Ионизирующее излучение, сердце, сосуды, гипотензивная реакция, М-холинорецептор, карбахолин.

## INFLUENCE OF IONIZING RADIATIONS OF VARIOUS POWER ON FORMATION OF HYPERTENSIVE REACTION CAUSED BY CARBACHOLINUM

D.G. Stashkevich, V.A. Siusiukin, L.M. Lobanok, A.D. Naumov

Institute of radiobiology NAS of Belarus

Mechanisms of formation of the hypotensive reaction that was caused by carbacholinum, after acute (1 and 6 Gy at power 0,064 Gy/minute) and chronic (1 Gy at power 0,011 mGy/minute) irradiating was observed. The two-centric model of reaction is revealed. The total level of hypotensive reaction at control and experienced animals did not differ. After irradiating authentic sensitivity enhancement of muscarinic cholinoreceptors of heart to carbacholine was observed, is especial at absorbed dose 6 Gy.

**Key words:** Ionizing radiation, heart, vessels, hypotensive reaction, muscarinic cholinoreceptor, carbacholinum.

После катастрофы на ЧАЭС у людей, проживающих на загрязненных территориях в Республике Беларусь, регистрировалось увеличение заболеваний сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Рост первичных болезней среди детей с 1990 по 1994 гг. возрос в 2,5 раза за счет функциональных кардиопатий и гипотензивных состояний, однако сразу после аварии и до 1990 года преобладали гипертензии. У взрослого населения также увеличилось число болезней системы кровообращения, но особенно у ликвидаторов [11]. Регуляция системы кровообращения осуществляется многоуровневой системой, в которой важное место принадлежит непрерывному взаимодействию гомеостатических центральных и периферических элементов [2]. Особая роль в гипотензивных реакциях принадлежит М-холинергическим механизмам регуляции. Нисходящие тормозные влияния с ядер блуждающего нерва увеличивают длительность сердечного цикла и, тем самым, снижают артериальное давление в сосудистом русле [5, 6]. В этой связи представляется актуальным исследовать механизмы гипотензивных реакций после воздействия на организм ионизирующих излучений при различных поглощенных дозах и мощности облучения.

### *Материал и методы исследования*

В острых опытах на крысах в возрасте 6–8 месяцев в условиях автоматизированной системы управления физиологическим экспериментом под тиопенталовом наркозом изучали основные показатели центральной гемодинамики. Острое  $\gamma$ -облучение (1 и 6 Гр) проводили на установке

«ИГУР-1» при мощности 0,064 Гр/мин, а пролонгированное (1 Гр) — на установке «ГАММАРИД» при мощности  $\approx$  0,011 мГр/мин. Для стимуляции М-холинорецепторов сердечно-сосудистой системы использовался раствор карбахолина в концентрации 5 мкг/мл, который вводился в течение 10 минут в бедренную вену инжектором со скоростью 0,0333 мкг/кг/с. Для анализа фармакокинетических показателей был применен метод Хилла [4]: рассчитывали максимальную гипотензивную реакцию ( $E_{max}$ , %), чувствительность М-холино-рецепторов ( $S_{0,5}$ ) и коэффициент Хилла ( $h$ ).

При расчете длительности латентного периода на полиграмме откладывалась длительность введения вещества до начала появления видимой реакции (например, по изменению артериального давления) и между точками измерялось расстояние в мм, которое делится на скорость регистрации аналоговых функций (например, на 2,5 мм/с). Строилась кривая эффектов на введение биологически активных веществ от начала реакции (рис.), т.е. от пороговой концентрации препарата. При анализе экспериментальных данных по АД, ССМ и ДСЦ, полученных при непрерывном введении раствора карбахолина в яремную вену со скоростью 0,0333 мкг/кг/с, выявлена двуцентровая модель в изменении изученных параметров: сердечный и сосудистый компоненты (рис.).

### *Результаты и их обсуждение*

Реакция сердечно-сосудистой системы при непрерывном введении раствора карбахолина в кровеносное русло характери-

зовалась снижением интегрального артериального давления, инотропной и хронотропной функций сердца. При анализе экспериментальных данных выявлена двуцентровая кривая изменения артериального давления, у контрольных животных значительное достоверное уменьшение артериального давления (на 38,6%) регистрировалось в начальном периоде введения агониста, что обусловлено активацией М-холинорецепторов сосудов, а в дальнейшем — рецепторов сердца (рис. А). Вклад сердечного компонента в формировании гипотензии у контрольных крыс был примерно в 3,6 раза меньшим, чем сосудистого. Чувствительность М-холинорецепторов сосудов была в 8,4 раза больше, чем рецепторов сердца и характеризовалась высокой положительной кооперативностью (табл.). Действительно, известно, что рецепторы гладких мышц и мышц сердца отличаются по чувствительности к агонистам и антагонистам. Мускарин в 3–15 раз оказывает большее влияние на сосуды, чем на сердце [8].

Суммарный уровень гипотензивной реакции, связанный с активацией М-холинорецепторов сердца и сосудов, суще-

ственно не отличался у контрольных и облученных животных, однако вклад сердечного компонента в ее развитие у облученных особей был меньшим и особенно после облучения в дозе 6 Гр. Так, в контроле он составил 27,5%, после острого облучения в дозе 1 Гр — 14,5, а в дозе 6 Гр — 5,5% (рис. А, Б, Г). Этим можно объяснить достоверное уменьшение систолического объема на 22%, удельного кровоснабжения тканей — на 30,5% и превалирование сосудистого компонента над сердечным в регуляции артериального давления после облучения в дозе 6 Гр (табл.).

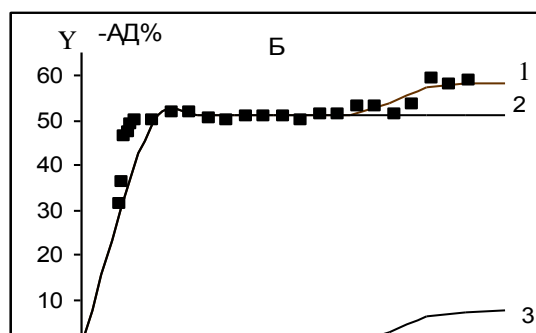
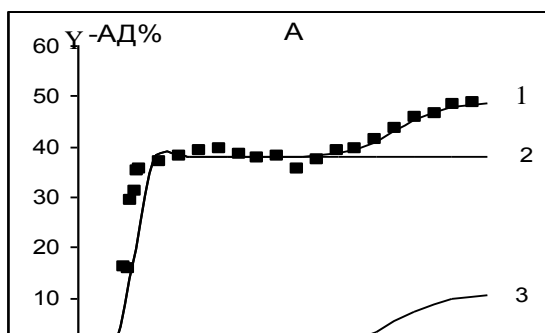
У облученных особей наблюдалось достоверное повышение чувствительности М-холинорецепторов сердца к карбахолу и особенно при поглощенной дозе 6 Гр, которое сопровождалось укорочением латентного периода с 67,1 до 37,4 с. Если в контроле показатель  $S_{0,5}$  равнялся 21,2 мкг/кг, то после 6 Гр облучения — 3,0. При этом коэффициент Хилла снизился с 15,9 до 3,3. В контроле чувствительность М-холинорецепторов сосудов была выше, чем сердца, у облученных в дозе 6 Гр. она была одинаковой.

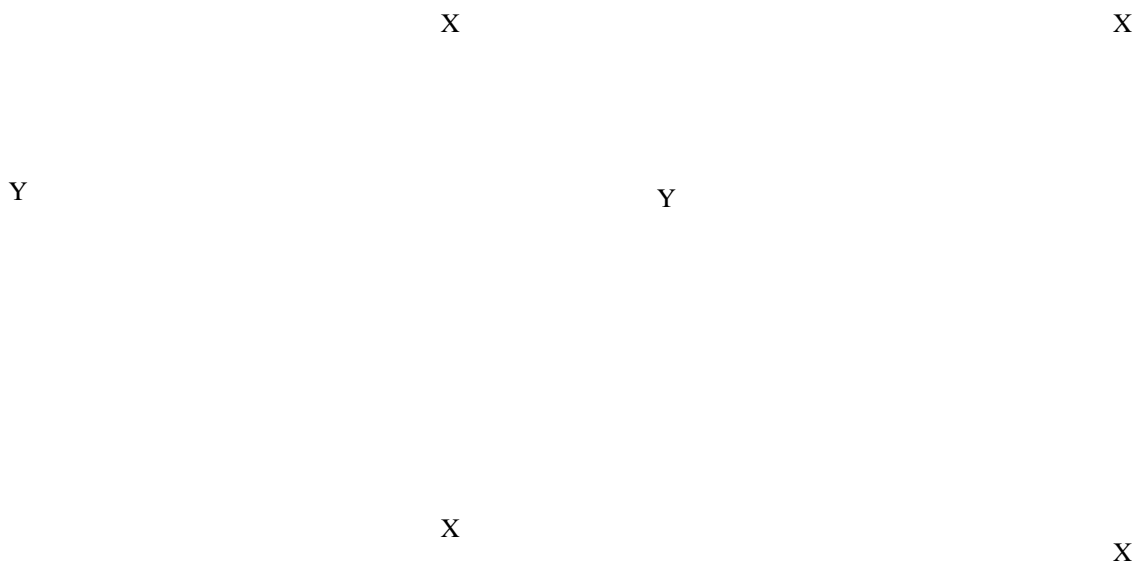
Таблица

**Основные показатели формирования гипотензивной реакции на введение карбахолина за счет сосудистого и сердечного компонентов**

Серия	ЛП, с	$E_{max}$ , %	$S_{0,5}$ , мкг/кг	h
Сосудистый механизм				
Контроль	67,1±7,9	38,6±3,4	2,53±0,31	21,6±9,78
Острое облучение 1 Гр	56,5±13,3	50,9±3,9*	1,95±0,46	6,2±2,26
Хроническое облучение	31,6±3,5*	38,7±3,3+	1,48±0,22*	8,8±2,75
Острое облучение 6 Гр	37,4±8,5*	42,9±3,8	2,04±0,84	7,1±2,85
Сердечный механизм				
Контроль	—	14,7±4,1	21,2±2,86	15,9±9,52
Острое облучение 1 Гр	—	8,7±3,5	11,5±1,68*	0,7±0,30
Хроническое облучение	—	9,8±2,8	10,1±2,44*	11,9±2,44+
Острое облучение 6 Гр	—	2,5±1,3*	3,0±2,05*+	3,3±2,90

Примечание: \* — достоверные различия ( $P \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем и + — острым облучением в дозе 1 Гр.





**Рис.** Формирование гипотензивной реакции на карбахолин у крыс после внешнего  $\gamma$ -облучения. А — контроль, Б — острое облучение 1 Гр, В — хроническое облучение 1 Гр, Г — острое облучение 6 Гр. Ось X — концентрация карбахолина, мкг/кг, 1 — экспериментальная кривая, 2 — теоретическая кривая, характеризующая сосудистый компонент, 3 — теоретическая кривая, характеризующая сердечный компонент.

Оценивая влияние различных доз облучения на формирование гипотензивной реакции на карбахолин, следует отметить, что при длительном хроническом облучении более выражен эффект, связанный с повышением чувствительности М-холинорецепторов сосудов и сердца (табл.). Можно предполагать, что пролонгированное облучение снижает в большей мере, чем однократное интенсивные репаративные процессы, связанные с рециклированием рецепторов. В этом можно убедиться при сравнении действия разных поглощенных доз одной и той же интенсивности (рис., Б и Г).

#### **Заключение**

Реакция сердечно-сосудистой системы при непрерывном введении раствора карбахолина в кровеносное русло характеризуется снижением интегрального артериального давления, инотропной и хронотропной функций сердца, двуцентральной кривой изменения артериального давления, характеризующей функциональность сердечного и сосудистого компонентов. У облученных особей, особенно после хронического облучения, наблюдается достоверное

снижение количества М-холинорецепторов в сердце и сосудах, однако их чувствительность повышается. Полученные результаты согласуются с данными, свидетельствующими об увеличении микровязкости липидов клеток аорты и уменьшение  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортной функции мембран при повышении средства  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса к кальцию, что приводит к накоплению этих ионов внутри клеток и активации  $\text{K}^+$ -насоса, приводящего к выходу  $\text{K}^+$  из клеток. При облучении также снижается стимулирующий эффект ацетилхолина на активный транспорт  $\text{K}^+$  [1, 3, 7]. Снижение функциональных возможностей гипотензивных механизмов при воздействии ионизирующих излучений может существенно повышать артериальное давление на длительное время.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Арнсдорф М.Ф. Кабельные свойства и проведение потенциала действия. Возбудимость, источники и стоки // Физиология и патофизиология сердца: Сб.ст. В 2т. / Под ред. Н. Сперелакиса. — М.: Мир, 1990. — Т. 1. — С. 166–184.

2. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. Физиология : В 4-х томах. / Пер. с англ. Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса. — М: Мир, 1986. — Т. 3. — С. 101–190.

3. Древаль В.И. Влияние АТФ и ионизирующего излучения на структуру плазматических мембран // Биополимеры и клетка. — 1992. — Т. 8. — № 1. — С. 78–82.

4. Комиссаров И.В. Механизмы химической чувствительности синаптических мембран. — Киев: Навукова думка, 1986. — 240 с.

5. Лебедев В.П. Бульбарно-спинальный уровень нервной регуляции сосудов // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. — Л.: Наука, 1986. — С. 230–271.

6. Лиманский Ю.П. Интегративные механизмы ствола головного мозга // Частная физиология нервной системы. Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1983. — С. 61–111.

7. Мальхина А.П., Петрашевская Н.Н., Лобанок Л.М. Модификация электрофизиологических характеристик миоцитов правого предсердия при

гипоксии и реоксигенации // Вестник БГУ. — 1996. — № 1. — С. 38–40.

8. Морман Д. Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. — СПб.: Питер, 2000. — С. 161–178.

9. Моцик К.В., Скальшченко А.П., Савина Н.И. Основные показатели здоровья населения Гомельской и Могилевской областей БССР: Мед.-демограф. справочник.-Минск,1990.-Вып.1.-119 с.

10. Остапенко В.А. Оценка пострадиационных нарушений при хроническом действии радиации и поиск средств их коррекции. Отчет НИР, № 19983522. — Мн., 1999. — 101 с.

11. Экологические, медико-биологические и социально-экономические последствия катастрофы на ЧАЭС в Белоруссии / Под редакцией. акад. Конопки Е.Ф., проф. Ролевича И.В. Мн.: Министерство по чрезвычайным ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС Республики Беларусь, Институт радиобиологии Академии наук Беларуси, 1996. — 280 с.

Поступила 01.11.2005

## ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 613.2 – 052. 63:61

### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Т.С. Исюткина-Федоткова

Белорусский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты гигиенической оценки фактического питания студентов Белорусского государственного медицинского университета. Установлено, что энергетическая ценность среднесуточных рационов питания студентов ниже физиологических норм. Суточный рацион характеризуется недостаточным содержанием белков, углеводов, витаминов и минеральных веществ. Данные диетического анамнеза свидетельствуют о нарушениях режима питания.

Ключевые слова: питание, студенты, макро- и микронутриенты, режим питания.

### HYGIENIC ASSESSMENT OF ACTUAL NUTRITION OF MEDICAL STUDENTS

T.S. Isiytina-Fedotkova

The Belarusian State Medical University



The paper presents the results of the hygienic assessment of actual nutrition of students of the Belarusian State Medical University. It is determined that the energy value of daily dietary intake is below the physiological line. 24 hours' ration is characterized by low content of proteins, carbohydrates, vitamins and mineral substances. The dietetic anamneses data evidence the disturbance in nutrition regime.

**Key words:** nutrition, students, macro- and micronutrients, nutrition regime.

Питание является одним из факторов, в значительной степени определяющих состояние здоровья. Под рациональным питанием (от латинского *rationalis* — разумный) понимают биологически полноценное питание здоровых людей с учетом их пола, возраста, характера трудовой деятельности, особенностей действия климата и других факторов [2]. Своевременное обеспечение организма доброкачественной пищей, содержащей пищевые вещества в достаточных количествах и в правильных соотношениях, необходимо для обеспечения постоянства внутренней среды организма и поддержания его жизнедеятельности на оптимальном уровне. Организация рационального питания является важной профилактической задачей, от решения которой зависит не только сохранение, укрепление здоровья молодежи, повышение работоспособности, но и улучшение результатов подготовки будущих специалистов в области здравоохранения. По нашему мнению, особенности организации учебного процесса студентов-медиков негативно влияют на организацию рационального питания данного контингента [10]. Как свидетельствуют результаты исследований, фактическое питание студентов медицинских высших учебных учреждений образования (далее ВУУ) является нерациональным [1, 3, 4, 9, 11]. Ввиду существенных различий в учебной нагрузке студентов-медиков в зависимости от курса обучения интерес представляет установление влияния данного факта на организацию питания студентов.

**Цель исследования** — дать гигиеническую оценку фактического питания студентов Белорусского государственного медицинского университета (далее БГМУ) и в дальнейшем разработать научно обоснованные рекомендации по его оптимизации.

Нами было изучено фактическое питание 161 студента 1, 3, 5 курсов БГМУ (41 юношей и 120 девушек) методом 24-часового воспроизведения суточного рацио-

на в течение трех дней, один из которых был выходным от учебы [7]. В соответствии с данным методом, количество фактически потребленных блюд и пищевых продуктов устанавливалось посредством интервьюирования. Для оценки количества потребляемой пищи использовался альбом с фотографиями различных порций, изображенных в натуральную величину. Полученные данные вносились в разработанную нами карту 24-часового воспроизведения суточного рациона. Расчет нутриентного состава суточных рационов проводился с помощью компьютерной программы, созданной в приложении Microsoft Access. При этом учитывались потери основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов при холодной и тепловой кулинарной обработке.

Гигиеническая оценка фактического питания студентов БГМУ проводилась по следующим показателям: среднесуточная энергетическая ценность пищевого рациона студентов, поступление белков (г/сутки, г/килограмм массы тела), в том числе животного происхождения (г/сутки); жиров (в том числе растительного происхождения) и углеводов (г/сутки), минеральных веществ (кальция, фосфора, магний, железа; мг/сутки) витаминов (А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, С; мг/сутки). Определялась доля пищевой энергии, которая обеспечивается за счет поступления белков, жиров и углеводов. Режим питания изучался нами анкетно-опросным методом. Обработка полученных данных производилась с помощью компьютерной программы Excel. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин применялись критерий Стьюдента и показатель ответственности (хи-квадрат) [6].

Для определения потребности студентов в энергии и питательных веществах нами были установлены среднесуточные энергозатраты с использованием коэффициента физической активности (КФА) [8]. Далее, используя показатели сбалансированной мегакалории, рассчитывались потребности в макро- и

микронутриентах (табл. 1). Таким образом, нутриентный состав среднесуточных рационов студентов сравнивался с физиологическими потребностями, рассчитанными для данного контингента в зависимости от величины основного обмена и суточных энергозатрат. Как свидетельствуют данные исследования, средняя потребность в пищевой энергии юношей 1, 3, 5 курсов составляет соответственно  $2818,0 \pm 22,1$  ккал/сутки,  $2829,8 \pm 38,1$  ккал/сутки,  $2756,9 \pm 25,8$  ккал/сутки, а девушек, обучающихся на 1 курсе —  $2120,2 \pm 24,2$  ккал/сут, на 3 курсе —  $2183,2 \pm 38,6$  ккал/сутки, на 5 курсе —  $2108,3 \pm 39,1$  ккал/сутки (табл. 1).

Результаты анализа фактического питания студентов показали, что энергетическая ценность среднесуточных рационов питания ниже физиологических норм потребности в пищевой энергии (табл. 2). В целом, обеспеченность пищевой энергией юношей составляет 79,7–96,7% от потребности в ней, а девушек — 82,7–86,3%.

Содержание белка в суточном рационе юношей варьирует от  $70,7 \pm 7,2$  г/сутки (на 1 курсе) до  $90,7 \pm 7,5$  г/сутки (на 3 курсе), что не соответствует рекомендуемой норме потребления. Обеспеченность девушек белковым компонентом на всех курсах ниже

физиологической потребности ( $p < 0,05$ ). Однако у юношей 3 и 5 курса выявлено повышенное потребление белка животного происхождения —  $59,7 \pm 6,5$  г/сутки на 3 курсе ( $p < 0,05$ ) и  $57,1 \pm 3,5$  г/сутки на 5 курсе ( $p < 0,01$ ). Причем среднесуточные пищевые рационы юношей-пятикурсников содержат большее количество данного макронутриента ( $57,1 \pm 3,5$  г/сутки) по сравнению с первокурсниками ( $44,5 \pm 5,7$  г/сутки),  $p < 0,05$  (табл. 2). Индивидуальная обеспеченность белковым компонентом варьирует от 18,1 г/сутки до 129,6 г/сутки у юношей и от 26,2 г/сутки до 128,0 г/сутки у девушек. Расчет обеспеченности организма студентов белком в граммах на килограмм массы тела показал, что у юношей этот показатель в среднем равен  $1,2 \pm 0,05$  г/кг массы, т.е. нормальное потребление белка на единицу массы тела (потребность составляет 1,0–1,5 г/кг массы тела) [5]. У девушек обеспеченность белком в среднем составила  $1,0 \pm 0,03$  г/кг (различие по полу достоверно ниже  $P < 0,05$ ). При сравнении полученных фактических данных с рекомендуемой потребностью в белке выявлено, что обеспеченность белком у половины студентов (50,9%) составляет более 1 г/кг.

Таблица 1

## Суточная потребность в энергии и пищевых веществах студентов БГМУ (M±m)\*

Показатель	Пол	1 курс	3 курс	5 курс
Энергетическая ценность, ккал	м	2818,0±22,1	2829,8±38,1	2756,9±25,8
	ж	2120,2±24,2	2183,2±38,6	2108,3±39,1
Белки, г	м	84,5±0,7	84,7±1,1	82,7±0,8
	ж	63,9±0,8	65,5±1,2	63,3±1,2
в т.ч. животные, г	м	46,5±0,4	46,7±0,6	45,5±0,4
	ж	35,2±0,4	36,0±0,6	34,8±0,6
Жиры	м	93,0±0,7	93,4±1,3	90,9±0,9
	ж	70,4±0,8	72,1±1,3	69,6±1,3
в т.ч. растительные, г	м	27,9±0,2	28,0±0,4	27,3±0,3
	ж	21,1±0,3	21,6±0,4	20,9±0,4
Углеводы, г	м	408,6±3,2	410,3±5,5	399,7±3,7
	ж	309,2±3,7	316,6±5,6	305,7±5,7
Витамин С, мг	м	70,5±0,6	70,7±0,9	68,9±0,6
	ж	53,3±0,6	54,6±1,0	52,7±0,9
Витамин В <sub>1</sub> , мг	м	1,4±0,01	1,4±0,02	1,4±0,01
	ж	1,1±0,01	1,1±0,01	1,1±0,02
Витамин В <sub>2</sub> , мг	м	1,7±0,01	1,7±0,02	1,7±0,02
	ж	1,3±0,02	1,3±0,02	1,3±0,02
Витамин РР, мг	м	18,7±0,1	18,7±0,3	18,2±0,2
	ж	14,1±0,2	14,4±0,3	13,9±0,3

Примечание: \* — Суточная потребность в минеральных веществах и жирорастворимых витаминах указана в соответствии с Нормами физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии различных групп населения для второй группы интенсивности труда [8].

Таблица 2

**Энергетическая ценность и нутриентный состав рационов питания студентов БГМУ (M±m)**

Показатель	Пол	1 курс		3 курс		5 курс	
		Норма	Поступление	Норма	Поступление	Норма	Поступление
Энергия, ккал	м	2818,0±22,1	2245,6±185,3**	2829,8±38,1	2736,1±192,5	2756,9±25,8	2534,4±143,7
	ж	2120,2±24,2	1828,8±67,0**	2183,2±38,6	1805,3±75,6*	2108,3±39,1	1791,5±80,5**
Белки, г	м	84,5±0,7	70,7±7,2	84,7±1,1	90,7±7,5	82,7±0,8	83,5±4,5
	ж	63,9±0,8	55,3±2,4***	65,5±1,2	57,4±2,6***	63,3±1,2	54,4±3,0***
в т.ч. животные, г (%)	м	46,5±0,4 (55,0%)	44,5±5,7 <sup>■</sup> (62,9%)	46,7±0,6 (55,0%)	59,7±6,5***** (65,8%)	45,5±0,4 (55,0%)	57,1±3,5***** (68,4%)
	ж	35,2±0,4 (55,0%)	34,9±2,1 (63,1%)	36,0±0,6 (55,0%)	37,6±2,2 (65,5%)	34,8±0,6 (55,0%)	35,1±2,7 (64,5%)
Жиры, г	м	93,0±0,7	88,0±8,6	93,4±1,3	102,8±8,9	90,9±0,9	106,4±7,5*****
	ж	70,4±0,8	69,8±2,8	72,1±1,3	72,6±3,6	69,6±1,3	77,1±3,6
в т.ч. растительные, г (%)	м	27,9±0,2 (30,0%)	21,0±4,7 (23,9%)	28,0±0,4 (30,0%)	20,7±2,7** (20,1%)	27,3±0,3 (30,0%)	23,7±3,4 (22,3%)
	ж	21,1±0,3 (30,0%)	21,3±1,7 (30,5%)	21,6±0,4 (30,0%)	22,5±1,9 (31,0%)	20,9±0,4 (30,0%)	23,1±1,8 (30,0%)
Углеводы, г	м	408,6±3,2	278,0±22,5*	410,3±5,5	324,5±25,1*	399,7±3,7	273,7±17,3*
	ж	309,2±3,7	231,9±9,6*	316,6±5,6	221,3±10,7*	305,7±5,7	205,5±9,9*
Б:Ж:У	м	1:1,0:4, 0	1:1,2:3,9	1:1,0:4, 0	1:1,1:3,6	1:1,0:4, 0	1:1,3:3,3
	ж		1:1,3:4,2		1:1,3:3,9		1:1,4:3,8

Продолжение таблицы 2

Показатель	Пол	1 курс		3 курс		5 курс	
		Норма	Поступление	Норма	Поступление	Норма	Поступление
Доля энергии за счет белков, %	м	12 – 14	12,1±1,3	12 – 14	12,1±1,9	12 – 14	13,0±0,8
	ж		12,5±0,4		13,0±0,4		12,4±0,3
Доля энергии за счет жиров, %	м	35 – 38	34,6±3,2	35 – 38	32,7±4,4	35 – 38	39,7±2,7
	ж		37,1±0,7 <sup>■</sup>		38,5±0,9		41,7±1,0
Доля энергии за счет углеводов, %	м	50 – 60	45,7±4,1	50 – 60	44,2±6,0	50 – 60	42,1±2,8
	ж		50,4±0,9		48,5±1,1		46,0±1,1 <sup>■</sup>

Примечание: \* — значения показателя достоверно ниже (P<0,001); \*\* — значения показателя достоверно ниже (P<0,01); \*\*\* — значения показателя достоверно ниже (P<0,05); \*\*\*\* — значения показателя достоверно выше (P<0,01); \*\*\*\*\* — значения показателя достоверно выше (P<0,05); ■ — значения показателя достоверно ниже в группах сравнения (P<0,001–0,05)

Содержание жиров в рационах студентов соответствует рекомендуемой норме потребления, однако у юношей 5 курса обучения установлено повышенное потребление жиров (106,4±7,5 г/сутки при потребности 90,9 ± 0,9 г/сутки, p<0,05). В тоже время недостаточное потребление жиров растительного проис-

хождения характерно для юношей 3 курса (фактическое поступление составляет 20,7 ± 2,7 г/сутки при норме 28,0±0,4 г/сутки, p < 0,01, табл. 2). Отметим, что частота встречаемости дефицита растительных жиров встречается чаще у юношей (41,5%), чем у девушек (22,5%), (P<0,05, табл. 4). Установлено также,

что поступление углеводов с пищевым рационом ниже потребности в них у студентов всех курсов обучения ( $p < 0,001$ , табл. 2). Выявленные отклонения в потреблении макронутриентов приводят к несбалансированности пищевых рационов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, доля пищевой энергии в рационе юношей, получаемой за счет потребления белков составляет  $12,1 \pm 1,3$ – $13,0 \pm 0,8\%$ , а у девушек —  $12,4 \pm 0,3$ – $13,0 \pm 0,4\%$ . Доля энергии за счет поступления жиров варьирует у юношей от  $32,7 \pm 4,4\%$  (3 курс) до  $39,7 \pm 2,7\%$  (5 курс). У девушек этот показатель возрастает с увеличением курса обучения (у первокурсниц —  $37,1 \pm 0,7\%$ , третьекурсниц —  $38,5 \pm 0,9\%$ , у пятикурсниц —  $41,7 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,001$ , табл. 2). Доля пищевой энергии, поступающей за счет потребления углеводов во всех группах сравнения ниже рекомендуемой нормы потребления за исключением первокурсниц ( $50,4 \pm 0,9\%$ ) ( $p < 0,01$ , табл. 2).

Результаты изучения содержания витаминов и минеральных веществ в среднесуточных рационах питания студентов представлены в таблице 3.

При изучении микронутриентного состава среднесуточных рационов студентов-медиков выявлен дефицит кальция, фосфора, магния (табл. 3). При этом установлено, что юноши первого и пятого курсов обеспечены минеральными веществами в меньшей степени по сравнению с третьекурсниками (табл. 3). Так, только у юношей 3 курса обучения поступление кальция и фосфора в соответствии с рекомендуемыми нормами потребления выявлено: содержание кальция и фосфора в пищевых рационах составляет, соответственно,  $381,5 \pm 126,2$  мг/сутки и  $1318,2 \pm 111,4$  мг/сутки ( $p < 0,05$ ). Минимальное поступление перечисленных микронутриентов характерно для юношей и де-

вушек, обучающихся на первом курсе (табл. 3). Обеспеченность юношей магнием составляет от  $66,5\%$  (5 курс) до  $75,9\%$  (3 курс), а девушек — от  $49,8\%$  (5 курс) до  $53,3\%$  (1 курс). Соответственно, это привело к дисбалансу кальция, магния и фосфора в рационе питания у студентов. Обращает на себя внимание недостаточное количество в рационе питания девушек железа —  $13,7 \pm 0,9$  мг/сутки у 1-курсниц,  $13,1 \pm 0,9$  мг/сутки — 3-курсниц и  $12,8 \pm 0,9$  мг/сутки — у 5-курсниц (рекомендуемая норма потребления 18 мг/сутки). Фактическое питание студенток характеризуется также дефицитом витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и ниацина, а в рационе питания юношей к тому же выявлено недостаточное содержание аскорбиновой кислоты (табл. 3). Отметим, что содержание витамина А в среднесуточных пищевых рационах соответствует рекомендуемой норме потребления только у юношей - первокурсников ( $0,9 \pm 0,2$  мг/сутки при норме  $0,8$ – $1,0$  мг/сутки) ( $p < 0,01$ , табл. 3). Поступление аскорбиновой кислоты у юношей 5 курса обучения ниже физиологической нормы ( $58,2 \pm 11,8$  мг/сутки, при норме  $68,9 \pm 0,6$  мг/сутки) (табл. 3). А среди студенток наибольшая обеспеченность выявлена у первокурсниц ( $p < 0,05$ , табл. 3).

Нами была проведена оценка индивидуальных рационов питания студентов-медиков с целью выявления частоты встречаемости нутриентного дисбаланса (табл. 4). Анализ полученных данных указал на наличие дефицита углеводов, кальция, магния, фосфора, ретинола, рибофлавина, ниацина у значительного количества обследованных. В целом, дефицит фосфора, железа, тиамина и витамина РР чаще встречается в питании девушек (табл. 4). У  $85,7\%$  студентов доля пищевой энергии за счет поступления жиров превышает рекомендуемую норму.

Таблица 3

**Содержание минеральных веществ и витаминов  
в рационах питания студентов (M±m)**

Показатель	Пол	1 курс		3 курс		5 курс	
		Норма	Поступление	Норма	Поступление	Норма	Поступление
Натрий, мг	м	1100–3300	$2001,9 \pm 257,3^{\text{■}}$	1100–3300	$2385,4 \pm 165,1$	1100–3300	$2837,0 \pm 271,3$
	ж		$1509,7 \pm 90,3$		$1586,5 \pm 112,3$		$632,9 \pm 103,4^{\text{■}}$
Калий, мг	м	2500–5000	$2437,2 \pm 220,2^{\text{■}}$	2500–5000	$3085,6 \pm 181,0$	2500–5000	$2544,6 \pm 159,2$

	ж		2093,8±94,8		2150,7±118,7		2069,4±147,4
Кальций, мг	м	800	490,4±91,1	800	831,5±126,2 <sup>■</sup>	800	600,4±48,6
	ж		460,2±24,3		512,9±46,0		528,9±40,3
Магний, мг	м	400	266,3±21,3	400	303,7±14,8	400	265,8±14,2
	ж		213,2±8,8		208,7±10,5		199,0±10,9
Фосфор, мг	м	1200	1036,4±108,5	1200	1318,2±111,4 <sup>■</sup>	1200	1167,2±60,7
	ж		809,5±33,9		864,9±40,0		826,4±45,3
Са:Mg:P	м	1:0,5:1,5	1:0,5:2,1	1:0,5:1,5	1:0,4:1,6	1:0,5:1,5	1:0,4:1,9
	ж		1:0,5:1,8		1:0,4:1,7		1:0,4:1,6
Железо, мг	м	10	16,7±1,6	10	16,1±0,6	10	16,5±1,6
	ж	18	13,7±0,9	18	13,1±0,9	18	12,8±0,9
Витамин А, мг рет. экв.	м	0,8–1,0	0,9±0,2	0,8–1,0	0,6±0,1	0,8–1,0	0,4±0,06 <sup>■</sup>
	ж		0,6±0,1		0,4±0,08		0,4±0,08
Витамин С, мг	м	70,5±0,6	73,7±18,1	70,7±0,9	75,3±18,4	68,9±0,6	58,2±11,8
	ж	53,3±0,6	64,5±7,1 <sup>■</sup>	54,6±1,0	44,9±5,6	52,7±0,9	48,5±6,5
Витамин В <sub>1</sub> , мг	м	1,4±0,01	1,2±0,13	1,4±0,02	1,2±0,09***	1,4±0,01	1,2±0,09***
	ж	1,1±0,01	0,9±0,08	1,1±0,01	0,8±0,05*	1,1±0,02	0,8±0,06*
Витамин В <sub>2</sub> , мг	м	1,7±0,01	1,3±0,23	1,7±0,02	1,5±0,2	1,7±0,02	1,2±0,08*
	ж	1,3±0,02	1,0±0,1	1,3±0,02	0,9±0,05*	1,3±0,02	0,9±0,07*
Витамин РР, мг	м	18,7±0,1	13,6±1,5**	18,7±0,3	15,4±0,3*	18,2±0,2	13,7±0,9*
	ж	14,1±0,2	9,3±0,7*	14,4±0,3	9,1±0,6*	13,9±0,3	8,7±0,7*

Примечание: \* — значения показателя достоверно ниже ( $P<0,001$ ); \*\* — значения показателя достоверно ниже ( $P<0,01$ ); \*\*\* — значения показателя достоверно ниже ( $P<0,05$ ); ■ — значения достоверно ниже в группах ( $P<0,001-0,05$ ); ■■ — значения достоверно выше в группах ( $P<0,01-0,05$ )

Таблица 4

**Частота случаев дисбаланса (%)  
нутриентного состава рационов студентов БГМУ**

Показатель	Меньше нормы			Норма			Больше нормы		
	юн	дев	всего	юн	дев	всего	юн	дев	всего
Энергия	58,5	58,3	58,4	7,4	29,2	23,6	34,1	12,5	18,0
Белок,	53,7	68,3	64,6	7,3	3,3	4,4	39,0	28,4	31,0
в т.ч. живот. происхождения	31,7	47,5	43,5	7,3	7,5	7,4	61,0	45,0	49,1
Жиры	26,8	35,0	32,9	7,3	8,3	8,1	65,9	56,7	59,0
в т.ч. растит. происхождения	41,5	22,5	27,3	22	14,2	16,2	36,5	63,3	56,5
Углеводы	82,9	89,2	87,6	9,8	4,2	5,6	7,3	6,6	6,8
Калорийность за счет белков	7,3	10,8	9,9	70,7	73,3	72,7	22,0	15,9	17,4
Калорийность за счет жиров	2,5	1,6	1,9	14,6	11,7	12,4	82,9	86,7	85,7
Калорийность за счет углеводов	87,8	82,5	83,9	7,3	14,2	12,4	4,9	3,3	3,7
Кальций	80,5	87,5	85,7	4,9	6,7	6,2	14,6	5,8	8,1
Магний	92,7	92,5	92,5	4,8	7,5	6,8	2,5	0,0	0,7
Фосфор	56,1	83,3	76,4	4,9	6,7	6,2	39,0	10,0	17,4
Железо	7,3	75,8	58,4	19,5	18,3	18,6	73,2	5,9	23,0
Витамин А, рет. эквив.	90,2	89,2	89,4	7,3	9,2	8,7	2,5	1,6	1,9
Аскорбиновая кислота	24,4	35,0	32,3	19,5	8,3	11,2	56,1	56,7	56,5
Тиамин	36,6	61,7	55,3	24,4	35,8	32,9	39,0	2,5	11,8
Рибофлавин	68,3	75,8	73,9	9,7	17,5	15,5	22,0	6,7	10,6
Ниацин	51,2	80,0	72,7	29,3	10,8	15,5	19,5	9,2	11,8

Для установления влияния условий проживания на обеспеченность организма студентов основными питательными веществами и энергией исследуемые были разделены на две группы (первая — проживающие в общежитиях, вторая — проживающие дома, т.е. в квартирах). Полученные в результате расчетов данные показали, что статистически достоверных различий в поступлении нутриентов между студентами двух групп не выявлено (только обеспеченность калием выше у юношей, проживающих в общежитии).

Нами был изучен режим питания студентов как одна из важных составляющих рационального питания. В результате анализа анкетных данных установлено, что большая часть обследованных студентов (71,4%) принимают пищу 2–3 раза в сутки (остальные 28,6% — 4 раза и более). Фактический анализ режима питания представлен в таблице 5. Установлено, что статистически достоверных различий в кратности режима питания в зависимости от пола, условий проживания и курса обучения не выявлено.

Таблица 5

## Кратность приемов пищи студентов БГМУ (%)

Частота приемов	Пол		Проживание		Курс обучения			Всего
	Юноши	Девушки	Общежитие	Квартира	1 курс	3 курс	5 курс	
3-х разовый	60,0	62,2	59,5	64,0	66,1	64,4	53,8	61,6
4-х разовый	40,0	37,8	40,5	36,0	33,9	35,6	46,2	38,4

Проведенный анализ показал, что к недостаткам организации и состояния фактического питания относится также нерациональное распределение суточной пищевой энергии между отдельными приемами пищи. Как свидетельствуют данные, большая часть от пищевой ценности рациона приходится на ужин: от  $28,16 \pm 2,07$  до  $40,07 \pm 0,97\%$ .

**Выводы**

1. Суточная потребность юношей 1, 3, 5 курсов в пищевой энергии составляет соответственно  $2818,0 \pm 22,1$  ккал/сутки,  $2829,8 \pm 38,1$  ккал/сутки,  $2756,9 \pm 25,8$  ккал/сутки, а девушек, обучающихся на 1 курсе —  $2120,2 \pm 24,2$  ккал/сутки, на 3 курсе —  $2183,2 \pm 38,6$  ккал/сутки, на 5 курсе —  $2108,3 \pm 39,1$  ккал/сутки.

2. Энергетическая ценность среднесуточных рационов питания студентов ниже физиологических норм потребности в пищевой энергии. В целом, обеспеченность пищевой энергией юношей составляет 79,7–96,7% от потребности в ней, а девушек — 82,7–86,3%.

3. Среднее содержание белка в суточном рационе юношей варьирует от  $70,7 \pm 7,2$  г/сутки (на 1 курсе) до  $90,7 \pm 7,5$  г/сутки (на 3 курсе), что не соответствует рекомендуемой норме потребления. Обеспеченность девушек белковым компонентом на всех курсах ниже фи-

зиологической потребности ( $p < 0,05$ ).

4. Поступление жиров в целом соответствует рекомендуемой норме потребления, однако у юношей 5 курса обучения установлено повышенное потребление жиров ( $106,4 \pm 7,5$  г/сутки, при потребности  $90,9 \pm 0,9$  г/сутки,  $p < 0,05$ ). Поступление углеводов с пищевым рационом ниже потребности в них у студентов всех курсов обучения ( $p < 0,001$ ).

6. Изучение микронутриентного состава среднесуточных рационов студентов-медиков показало, что рацион характеризуется дефицитом кальция, фосфора, магния. Установлено, что юноши первого и пятого курсов обеспечены минеральными веществами в меньшей степени по сравнению с третьекурсниками. Выявлено недостаточное поступление с пищей железа у девушек —  $13,7 \pm 0,9$  мг/сутки у первокурсниц,  $13,1 \pm 0,9$  мг/сутки — третьекурсниц и  $12,8 \pm 0,9$  мг/сутки — пятикурсниц. Фактическое питание студенток характеризуется также дефицитом витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и ниацина, а в рационе питания юношей к тому же выявлено недостаточное содержание аскорбиновой кислоты.

7. Изучение диетического анамнеза выявило нарушения режима питания, что характеризуется приемами пищи в неопределенное время и длительными интервалами времени

между ними, частом питании «всухомятку».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Великая Н.В., Пархоменко Ж.В., Курбанова В.Е. Состояние фактического питания и пищевого статуса студентов медицинского института // Рациональное питание: Респ. сб. ст. / Под ред. В.И. Смолляр. — Киев: Здоров'я, 1991. — Вып. 26. — С. 21–25.

2. Румянцев Г.И., Прохоров Н.И., Новиков С.М. и др. Гигиена: Учебник / Под ред. Г.И. Румянцева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 238–239.

3. Загайский С.И., Крыжановская Е.С. Режим питания студентов и оценка состояния их здоровья // Социальная гигиена, организация здравоохранения и история медицины: Респ. межведомств. сб. / Отв. ред. К.Г. Васильев, П.П. Грабовский. — Киев: Здоров'я, 1974. — Вып. 7. — С. 134–135.

4. Кириленко Н.П. Вопросы питания студентов медакадемии // Политика здорового питания в России: Материалы VII Всероссийского конгресса, Москва, 12–14 ноября 2003 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. Рос. акад. мед. наук. Науч.-исслед. ин-т питания Рос. акад. мед. наук. — М., 2003. — С. 238–239.

5. Матринчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2002. — 576 с.

6. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. — Л.: Медицина, 1974. — 384 с.

7. Методические рекомендации по оценке ко-

личества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания: Метод. рекомендации / Науч.-исслед. ин-т питания Рос. Акад. мед. наук.; Сост. А.Н. Мартинчик, А.К. Батулин, А.И. Феоктистова, И.В. Свяховская. — М., 1996.

8. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР / Ин-т питания Акад. мед. наук СССР. — М., 1991. — 24 с.

9. Сайкинова Н.Н., Чижевский Г.Б. Гигиеническая оценка питания студенток Пермской медицинской академии // Политика здорового питания в России: Материалы VII Всероссийского конгресса, Москва, 12–14 ноября 2003 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. Рос. акад. мед. наук. Науч.-исслед. ин-т питания Рос. акад. мед. наук. — М., 2003. — С. 451–452.

10. Саркисянц Э.Э., Миннибаев Т.Ш., Сараджеева О.П., Должанская Н.А., Ямицкова Н.Л. Бюджет времени студентов — важнейший критерий гигиенической оценки организации обучения в вузе // Гигиена и санитария. — 1988. — № 4. — С. 35–38.

11. Шевченко А.В., Амятняк Л.К., Заева М.П. Комплексная гигиеническая оценка фактического питания и пищевого статуса студентов медицинского университета // Здоровье населения и среда обитания: Ин-формац. бюл. / Мин-во здравоохранения Рос. Федерации. Федеральный центр гос. санитарно-эпидемиологического надзора. — М., 2002. — № 10. — С. 33–35.

Поступила 21.10.2005

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

### МЕДИЦИНСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ТРЕНАЖЕР «АППАРАТ ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА»

Д.К. Тесаков, Е.Д. Белоенко, М.Г. Киселев,  
Г.А. Есьман, А.Н. Мазуренко, В.Л. Габец

Белорусский НИИ травматологии и ортопедии  
Белорусский национальный технический университет

Различная вертебральная ортопедическая патология, а также повышенные и неадекватные функциональные нагрузки на позвоночник приводят к развитию дегенеративно-дистрофических изменений позвоночного столба и его деформациям различной выраженности. Современные технологии лечения и реабилитации при указанных состояниях предусматривают в ряде случаев проведение специальной разгрузки и растяжения (тракции) позвоночного столба, направленной на восстановление или

увеличение его мобильности, коррекции возникающих функциональных нарушений.

Одним из эффективных методов тракционного воздействия на позвоночник является использование различных физкультурных методик, предусматривающих выполнение специально подобранных упражнений [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9], а также использование специальных устройств. Среди последних выделяют классические варианты типа Вуллштейна (L.Wullstein), Дюкроке (P.Ducroquet), Котреля

(Y.Cotrel), Табиана (W.Tabjan) и другие, в которых растяжение позвоночника осуществляется путем тракции за голову в петле Глиссона при фиксированном тазовом поясе [1, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

В сотрудничестве БелНИИТО и БНТУ в рамках выполнения задания государственной научно-технической программы «Медицинская техника» разработано специальное устройство «Аппарат для мобилизационной коррекции позвоночника — АМКП-1», регистрационное удостоверение № ИМ-7.4531. Созданное устройство является медицинским ортопедическим тренажером и специально предназначено для контролируемой разгрузки, вытяжения и мобилизации позвоночника.

**Основные медико-технические характеристики.** Устройство «Аппарат для мобилизационной коррекции позвоночника — АМКП-1» или «АМКП-1» предназначено для дозированной разгрузки и вытяжения позвоночника путем тракции за голову при фиксированном тазовом поясе.

На рисунке 1 представлены фотографии разработанного тренажера, цифрами отмечены основные детали и узлы.

Положение пациента при проведении сеанса в «АМКП-1» лежа на спине (рис. 2). Мобилизационное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» осуществляется как встроенным тяговым механизмом аппарата, так и

путем блоковой передачи динамических мышечных усилий ног и рук пациента при жесткой фиксации таза, головы или верхнего плечевого пояса за подмышечную область.

В зависимости от технического варианта модели аппарата мобилизационное воздействие на позвоночник может осуществляться только в продольно-осевом тракционном режиме или в сочетании с поперечным давлением на заданные участки туловища и/или таза. Все тракционные и мобилизационные воздействия на позвоночник могут осуществляться как в постоянном, так и переменном режимах.

Усилия всех мобилизационных воздействий на позвоночник измеряются, фиксируются и регулируются. Эффективность (результативность) мобилизационной коррекции позвоночника может объективно оцениваться путем рентгенографии пациента, находящегося в аппарате в условиях соответствующего воздействия.

Параметры «АМКП-1»:

— Габаритные размеры: длина — 2000, ширина — 800, высота — 1000 мм.

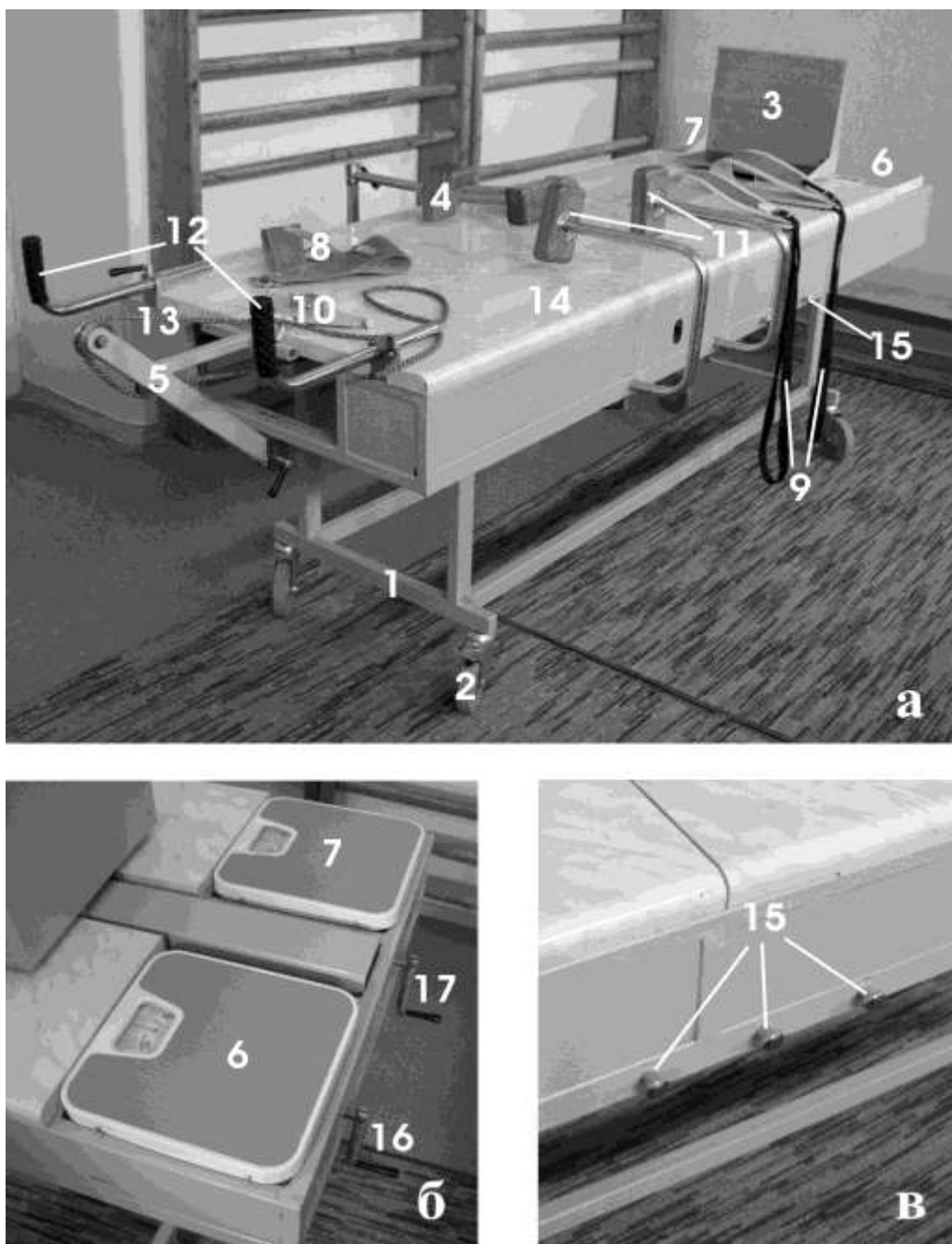
— Масса — 60 кг.

— Ход перемещения продольной каретки — 450 мм.

— Ход перемещения поперечной каретки (в модели соответствующего варианта) — 450 мм.

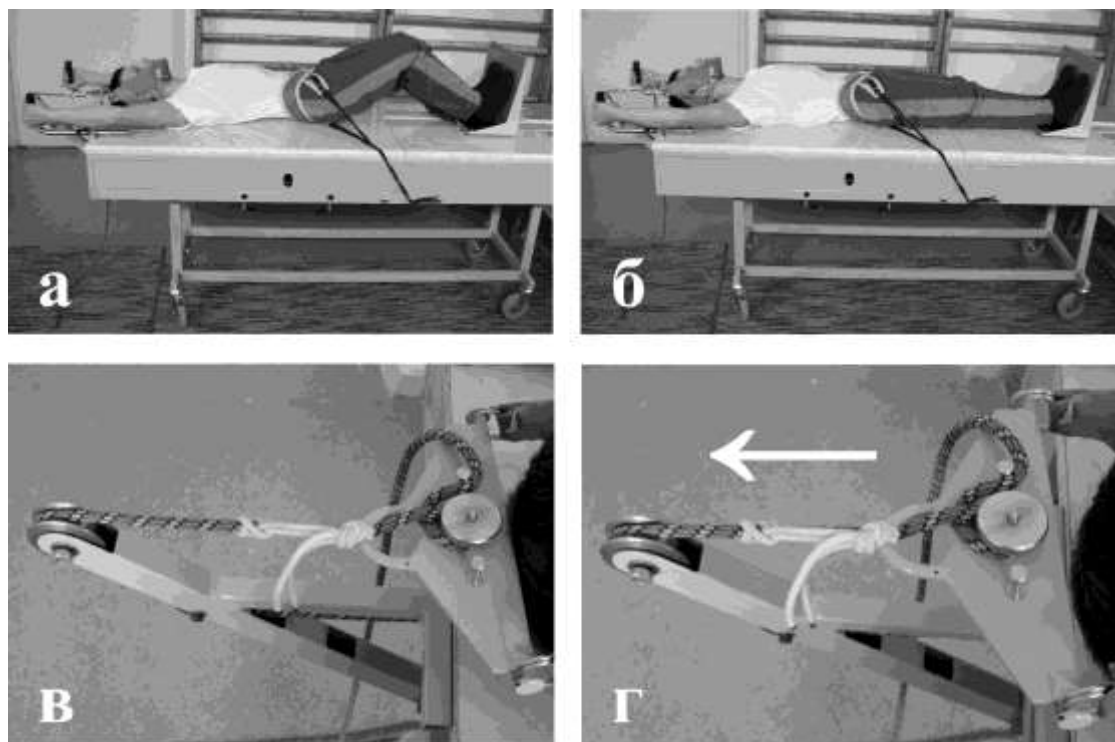
— Усилие создаваемого нагрузочного воздействия — 50÷500Н (5–50 кг).





**Рис. 1.** Общий вид устройства «АМКП-1»:

а) общий вид, б) фрагмент ножного торца, в) фрагмент боковой поверхности. 1 — основание, 2 — колесо поворотной опоры со стопорным механизмом, 3 — каретка продольного перемещения для тракционного воздействия, 4 — упор для давящего воздействия каретки поперечного перемещения, 5 — блоковый передаточный механизм, 6 — измерительный механизм в виде динамометра для определения тракционного продольного усилия, 7 — измерительный механизм в виде динамометра для определения давящего поперечного усилия, 8 — петля Глиссона, 9 — фиксирующие ремни, 10 — рамка петли Глиссона, 11 — противоупоры для поперечного воздействия, 12 — поручень, 13 — канат тягового механизма, 14 — поверхность из полированного постформинга, 15 — кронштейны для фиксирования ремня, 16 — механический регулятор тракционного продольного воздействия в виде винта с рукояткой, 17 — механический регулятор давящего поперечного воздействия в виде винта с рукояткой.



**Рис. 2.** Мобилизационное тракционное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» механической блоковой передачей мускульной силы ног и рук пациента. Исходное положение пациента с согнутыми коленями — предтракционное состояние (а). Положение пациента с выпрямленными коленями — состояние тракции позвоночника (б). Вид фрагмента блокового тягового механизма, рамки, петли Глиссона и головы пациента в предтракционном состоянии (в) и в состоянии тракции (г), где стрелкой указано направление тракционного движения.

Форма, размеры «АМКП-1» и его комплектующих отвечают требованиям эргономики, само устройство достаточно удобно в эксплуатации и обслуживании. Для передвижения внутри помещений колесные узлы имеют управляемый стопорный механизм, что позволяет удобно перемещать и устанавливать устройство. Все комплектующие детали и узлы, контактирующие с телом пациента, выполнены из соответствующих сертифицированных материалов. Сам аппарат и его комплектующие детали могут подвергаться необходимой санитарной обработке.

Применение «АМКП-1» в медицинской, реабилитационной, оздоровительной и физкультурно-спортивной тренировочной практике рекомендуется проводить в просторном (не менее 8 м<sup>2</sup>), теплом (температура комфорта), проветриваемом и освещенном помещении.

Аппарат для работы может быть установлен:

- в специально выделенном помещении;
- палате клинического стационара;

- кабинете или зале лечебной физкультуры;

- тренажерном и/или физкультурном (спортивном) зале.

Сеанс работы на «АМКП-1» проводится при участии и под контролем обученного персонала (лечащий врач, курирующий врач, спортивный врач, врач лечебной физкультуры, методист лечебной физкультуры, подготовленный средний медперсонал, преподаватель лечебной физкультуры, тренер, преподаватель-хореограф и т.д.).

**Показания для применения.** Проведенные медицинские испытания устройства позволили определить практические показания по применению. «АМКП-1» рекомендуется назначать в следующих случаях:

1. Подготовительная предоперационная тракционно-мобилизационная коррекция хирургических деформаций позвоночника на почве сколиоза, болезни Шюермана и других ортопедических заболеваний.

2. Подготовительная мобилизационная коррекция позвоночника и грудной клетки как адаптационный тренировочный этап при корсетной коррекции тяжелых деформаций на почве сколиоза и болезни Шюермана.

3. Тракционная лечебная и реабилитационная разгрузка позвоночника при остеохондрозных поражениях в подостром и восстановительном периоде.

4. Тракционная лечебная и реабилитационная разгрузка позвоночника при неосложненных травматических повреждениях на этапе подострого и восстановительного периодов.

5. Тракционная тренировочная и реабилитационная разгрузка позвоночника при определенных физических нагрузках у спортсменов, танцоров, артистов балета, цирка и т.д.

В зависимости от технического варианта модели аппарата мобилизационное воздействие на позвоночник может осуществляться следующими методиками:

1. Тракционно-мобилизационное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» тяговым механизмом аппарата. В основе лежит принцип методики Табиана [12]. В отличие от указанной, где пациент находится в вертикальном положении и висит вниз головой, в «АМКП-1» сеанс осуществляется при нахождении пациента в более комфортном и безопасном горизонтальном положении.

2. Тракционно-мобилизационное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» механической блоковой передачей мускульной силы ног пациента. За основу взята известная методика типа Котреля [11], являющаяся одной из наиболее эффективных.

3. Поперечное давящее мобилизационное воздействие на позвоночник и грудную клетку в «АМКП-1» тяговым механизмом аппарата. За основу взята методика Вулштейна в модификации Састре (S.Sastre Fernández), в которых коррекция осуществляется в трех плоскостях путем создания давления и противоупоров на заданные участки грудной клетки, туловища и таза [13, 15].

4. Поперечное давящее мобилизационное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» механической блоковой передачей мускульной силы ног пациента. Применен модифицированный комбинированный вариант методик типа Котреля, Вулштейна и Састре.

Следует отметить, что показание и выбор методик мобилизационного воздействия на позвоночник и ее силовую величину у конкретного пациента, а также количество сеансов, их продолжительность и периодичность определяет и назначает врач-специалист, а именно ортопед-травматолог, невропатолог, нейрохирург, врач ЛФК, реабилитолог, спортивный врач.

**Контроль и оценка результативности мобилизационного корригирующего воздействия на позвоночник.** Результативность и контроль воздействия «АМКП-1» оценивают различными методами, выбор которых определяется в зависимости:

— от исходной патологии позвоночника или состояния здоровья пациента;

— назначаемой и проводимой методики воздействия;

— поставленной цели или задачи в достижении конкретного результата от мобилизационного воздействия на позвоночник.

Поэтому с учетом указанного, наиболее информативными методами контроля и оценки результативности применения «АМКП-1» являются следующие:

1. Клинический метод. Его варианты и особенности определяются спецификой патологии позвоночника или состоянием здоровья пациента. Данный метод должен применяться при проведении мобилизационного воздействия по поводу всех вышеизложенных показаний к применению «АМКП-1».

Клинически следует контролировать физическую и психологическую реакцию пациента, подбирая наиболее оптимальную мобилизационную нагрузку, величина которой может варьировать от минимально ощущаемой до максимально переносимой.

Результаты медицинской апробации «АМКП-1» показали, что сила мобилизационного тракционного воздействия на позвоночник на этапе предоперационной подготовки при хирургических деформациях может постепенно достигать от 50 Н (5 кг) до 500 Н (50 кг), но не превышать 70–75% исходной массы пациента.

При остеохондрозных поражениях позвоночника, а также при неосложненных травматических повреждениях в подостром и восстановительном периодах мобилизационная тракционная нагрузка должна составлять от 50 Н (5 кг) до 250 Н (25 кг). При этом увеличивать, а также

уменьшать как силу нагрузки, так и время воздействия на позвоночник следует постепенно и дозировано, особенно в случаях с возможной провокацией неврологической симптоматики.

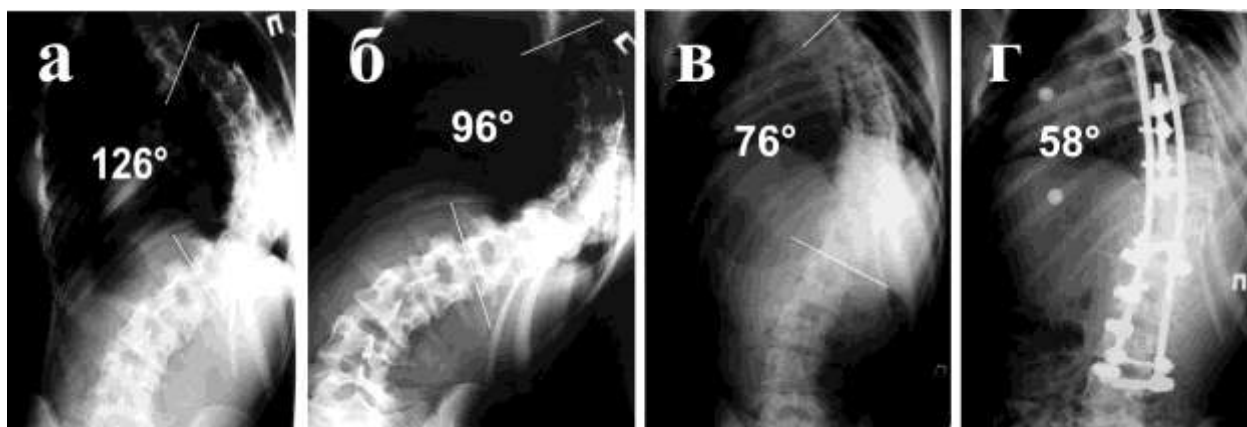
Мобилизационное тракционное воздействие на позвоночник в «АМКП-1» как тренировочный этап у спортсменов, танцоров, артистов балета, цирка и т.д. может осуществляться с нагрузкой от 50 Н (5 кг) до 500 Н (50 кг), но не превышать 70–75% исходной массы пациента.

2. Рентгенологический метод. Он наиболее информативен для динамической оценки корригирующего мобилизационного подготовительного воздействия на деформации

позвоночника при хирургических формах сколиоза, кифоза и т.д., что иллюстративно представлено на рисунке 3.

3. Магнитно-резонансная томография позвоночника (МРТ-обследование). Метод целесообразен при динамическом наблюдении за остеохондрозными поражениями и при неосложненных травмах, когда назначается мобилизационное тракционное воздействие на позвоночник.

4. Методы спортивного (физкультурного) врачебного контроля. Его варианты и особенности определяются как состоянием позвоночника, так и спецификой получаемой им нагрузки у пациентов.



**Рис. 3.** Пример результативности мобилизационного корригирующего воздействия на позвоночник «АМКП-1» при хирургической форме сколиоза на этапе проведения предоперационной подготовки и выполнения самой операции. а). Исходная фронтальная вертикальная рентгенограмма позвоночника пациента, у которого имеется сколиотическая деформация позвоночника IV степени тяжести с основной дугой на уровне Th<sub>5</sub>-L<sub>1</sub> справа в 126°. б). Фронтальная рентгенограмма позвоночника пациента в положении функциональной коррекции дуги деформации, исходная коррекционная мобильность основной дуги составляет 30° или 23,8%. в). Фронтальная рентгенограмма позвоночника, выполненная после проведенного курса предоперационной подготовки в момент мобилизационного воздействия в «АМКП-1», основная дуга сколиотической деформации дополнительно к исходной коррекционной мобильности уменьшилась на 20°, обеспечив общий подготовительный эффект коррекции до планируемой операции 39,7%. г). Послеоперационный результат лечения — пациенту проведена коррекция и стабилизация деформации позвоночника по методике типа Котреля-Дюбуссе (Cotrel-Dubousset) с применением имплантируемой конструкции «BelCD» (основная дуга деформации уменьшилась еще на 18°, общий угол уменьшения искривления составил 68°, общий эффект итоговой коррекции 54%, какие-либо неврологические и соматические осложнения отсутствуют).

### Заключение

Медицинский ортопедический тренажер «Аппарат для мобилизационной коррекции позвоночника — АМКП-1» является официальной отечественной разработ-

кой и предназначен для использования в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение или восстановление коррекционной мобильности позвоночника, предупреждение

негативных последствий вследствие повышенных функциональных физических нагрузок на позвоночный столб. Для практического использования данного устройства в медицинской, реабилитационной и тренировочной практике разработана и официально утверждена в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению (№67-0605).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антиперович Ф.С. Аппарат Дюкроке и методика его применения для активного вытяжения позвоночника при сколиозе // Здравоохранение Белоруссии. — 1961. — № 5. — С. 53–55.
2. Дибижев А.Г., Маннанов С. Лечебная физкультура при начальных степенях сколиотической болезни. — М.: Медицина, 1986. — 43 с.
3. Зуев В.И. Волшебная сила растяжки // Советский спорт. — 1990. — 64 с.
4. Кашин А.Д. Сколиоз и нарушение осанки (лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации): учебно-методическое пособие для врачей и инструкторов лечебной физкультуры. — Мн.: НМЦентр, 1998. — 240 с.
5. Мошков В.Н. Активная коррекция деформаций позвоночника и плоскостопия у детей и подростков. — М.: Медгиз, 1949. — 248 с.
6. Рубцова А.Д. Лечебная физкультура при расстройствах осанки и сколиозах у школьников: учебно-практическое и наглядное пособие для врачей и методистов по лечебной физкультуре. — М.: Медгиз, 1955. — 199 с.
7. Тесаков Д.К. Подготовка позвоночника в предоперационном периоде у больных с хирургическими формами диспластического (идиопатическо-го) сколиоза. // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. Материалы науч.-практ. конф. — Мн., 2000. — С. 257–263.
8. Физическая реабилитация. Учебник для студентов высших учебных заведений / Под ред. С.Н. Попова). — Ростов н/Д.: Феникс, 2004. — 603 с.
9. Шатохин В.Д., Колчин Д.В., Колесов В.В. Ранняя диагностика и консервативное лечение сколиоза у детей: Пособие для врачей. — Тольятти, 2005. — 183 с.
10. Шевченко С.Д. Предоперационная подготовка, методика и техника операции заднего спондиллодеза при сколиозе с применением дистрактора типа Харрингтона // Ортоп., травматол. и протезир. — 1978. — № 12. — С. 7–14.
11. Cotrel Y. Traction in the treatment of vertebral deformity // J. Bone Jt. Surg. — 1975. — № 57. — P. 260–266.
12. Przybylski J., Lukaniec T., Rogala Z. Przygotowanie przedoperacyjne dzieci ze scolioza. // Metoda Cotrel-Dubousset w operacyjnym leczeniu scolioz. — Lublin: Folium, 1994. — P. 67–70.
13. Sastre Fernández S. Método de tratamiento de las escoliosis, cifosis y lordosis. — Barcelona: Universitat de Barcelona, 1995. — 96 p.
14. Tessakov D.K. Preoperative preparation of the spine in patients with surgical forms of idiopathic scoliosis // European spinal resonans. — 2001. — № 28. — P. 1083–1089.
15. Wullstein L. Die Skoliose in ihrer Behandlung und Entstehung nach klinischen und experimentellen Studien. — Stuttgart, 1902.
16. Zarzycki D., Tesiorowski M., Bakalarek B., Zarzycka M. Wyciag czaszkowo-udowy w leczeniu operacyjnym scolioz idiopatycznych // Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol. — 1992. — № 57. — P. 156–157.

Поступила 14.11.2005

УДК 617.58:616.72:539.62

## Трибология искусственных суставов

В.И. Николаев

Гомельский государственный медицинский университет

Дан обзор номенклатуры материалов, из которых изготавливают подвижные сочленения эндопротезов суставов. Приведены статистические данные по изнашиванию материалов эндопротезов *in vivo*. Уделено внимание изнашиванию сверхвысокомолекулярного полиэтилена как основного полимерного материала трения эндопротезов суставов. Сделано заключение, что механизмы изнашивания имплантированных эндопротезов существенно отличаются от механизмов функционирования естественных суставов. Изнашивание эндопротезов *in vivo* происходит в более жестких условиях, чем при испытаниях на стендах.

**Ключевые слова:** эндопротез сустава, металлокерамика, полимеры, трение, смазка, изнашивание.

## ARTIFICIAL JOINTS TRIBOLOGY

V.I. Nikolaev

Gomel State Medical University

The article reviews material used for production of movable joints endoprotheses. Statistical data on deterioration of endoprosthetic materials *in vivo* are presented. The paper emphasizes on the deterioration of superhigh-polymeric polyethylene as of the basic polymer friction material in joints endoprotheses. It has been concluded that mechanisms of implants deterioration greatly differ from the mechanisms of functioning of natural joints. Endoprotheses deterioration *in vivo* happens in more severe conditions than those at stand tests.

**Key words:** joint endoprosthesis, metalloceramics, polymers, friction, lubrication, deterioration.

Изнашивание эндопротезов и инициируемые частицами износа воспалительные реакции тканей являются сегодня основными проблемами эндопротезирования суставов. Именно частицы износа, их миграция по границе раздела «кость-имплантат» и клеточная реакция на них обуславливают асептическую нестабильность эндопротезов. Под влиянием возрастающего давления юридических аспектов эндопротезирования на медицинскую практику растет уровень требований к качеству имплантатов. Увеличение количества молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, обуславливает необходимость повышения трибологического ресурса эндопротезов. Ниже рассмотрены факторы, влияющие на изнашивание имплантированных эндопротезов суставов.

**Смазка искусственных суставов** происходит по принципиально иным механизмам и значительно менее эффективна, чем смазка синовиальных суставов.

Пары трения эндопротезов традиционно изготавливают из конструкционных жестких и непористых материалов, не позволяющих реализовать биофизические механизмы смазки, свойственные хрящу. В используемых сегодня эндопротезах невозможно регулировать электрический потенциал поверхностей трения. Вследствие этого остаются невостребованными уникальные трибологические свойства синовиальной жидкости (СЖ) и не работает механизм смазки синовиальных суставов. Отсутствие в традиционных конструкциях эндопротезов источников электрического и магнитного полей, моделирующих естественное биофизическое поле сустава, не позволяет реализовать механизмы низкого трения, свя-

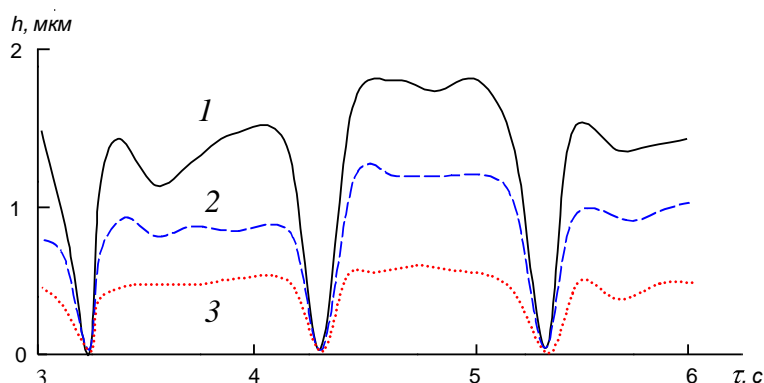
занные с оптимизацией структуры и трибологическими характеристиками жидкокристаллической составляющей СЖ [1]. Нагрузки и скорости скольжения, характерные для суставов человека, обуславливают недостаточное смазывание эндопротезов СЖ. В лучшем случае имплантированные эндопротезы работают в режиме, соответствующем области смешанной смазки на диаграмме Герси-Штрибека — зависимости коэффициента трения от безразмерного нагрузочного параметра. Это значит, что гидродинамический эффект смазывания имеет место лишь на малых участках поверхности трения. На значительно большей остальной ее площади соприкосновение микронеровностей происходит без смазочной прослойки или они разделены столь тонкой (доли мкм) пленкой СЖ, что ее вязкость практически не влияет на трение.

В работе [9] приведены результаты расчетов методом конечных элементов толщины смазочной пленки СЖ в естественных и искусственных суставах (рис.1). Видно, что в здоровом тазобедренном суставе толщина пленки СЖ составляет в среднем 2 мкм, в артрозном — она уменьшается до 0,5–1,0 мкм, а в эндопротезе тазобедренного сустава с парой трения «СВМПЭ-металл» смазочная пленка еще тоньше — 0,2–0,5 мкм. В эндопротезах с парами трения «металл-металл» и «керамика-керамика» расчетные значения толщины синовиальной пленки не превышают 0,1 мм. Таким образом, трибологическое состояние имплантированных эндопротезов, в лучшем случае, подобно артрозному суставу.

**Сочетание материалов трения в эндо-**

протезах суставов обосновано многолетним мировым опытом эндопротезирования. В таблице 1 представлены данные о трибологи-

ческой эффективности технических материалов, используемых в ортопедии [15].



**Рис. 1.** Кинетическая зависимость толщины смазочной пленки синовиальной жидкости во время ходьбы

1 — здоровый сустав, 2 — артрозный, 3 — эндопротез «СВМПЭ-металл»

**Таблица 1**  
**Применение пар трения в эндопротезах тазобедренного сустава [15]**

Материал головки	Материал чашки						
	Полимеры					Металл	Керамика
	ПТФЭ	СВМПЭ	ТФХЭ	ПОМ	ПЭТФ	CoCrMo	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
FeCrNiMo	×	++	×	●	●	—	—
FeCrNiMoNbN	●	++	—	●	●	—	—
CoCrMo	●	++	×	×	×	++	—
TiAlV	●	×	×	—	—	—	—
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	●	++	●	●	●	—	++
ZrO <sub>2</sub>	●	+	●	●	●	—	—

Примечание: «++» — многолетнее клиническое использование; «+» — клиническая апробация; «—» — непригодно по техническим причинам; «×» — клинически непригодно; «●» — не исследовалось. ПТФЭ — политетрафторэтилен; СВМПЭ — сверхвысокомолекулярный полиэтилен; ТФХЭ — трифторхлорэтилен; ПОМ — полиоксиэтилен.

Один из лучших антифрикционных материалов — ПТФЭ образует продукты изнашивания, вызывающие воспалительную реакцию мягких тканей и осложнения в отдаленные сроки после эндопротезирования. После того, как это было установлено в парах трения с нержавеющей сталью, дальнейшие клинические эксперименты с ПТФЭ прекратились. До сих пор не потеряла актуальности предложенная Дж. Чанли традиционная пара трения эндопротезов «СВМПЭ-CoCrMo». СВМПЭ прекрасно работает в парах с керамикой (скорость

изнашивания *in vivo* 0,05–0,13 мм/год [15]) и со всеми металлическими сплавами, кроме титановых. Последние характеризуются хорошей биосовместимостью, но непригодны для работы в подвижных соединениях эндопротезов. Фрикционное разрушение пассивирующей оксидной пленки титана, происходящее *in vivo* в биологической жидкости, инициирует коррозионно-механическое изнашивание титановых головок [2]. Продукты изнашивания ТФХЭ имеют те же недостатки, что и ПТФЭ. Биосовместимые ПОМ и применяемый в каче-



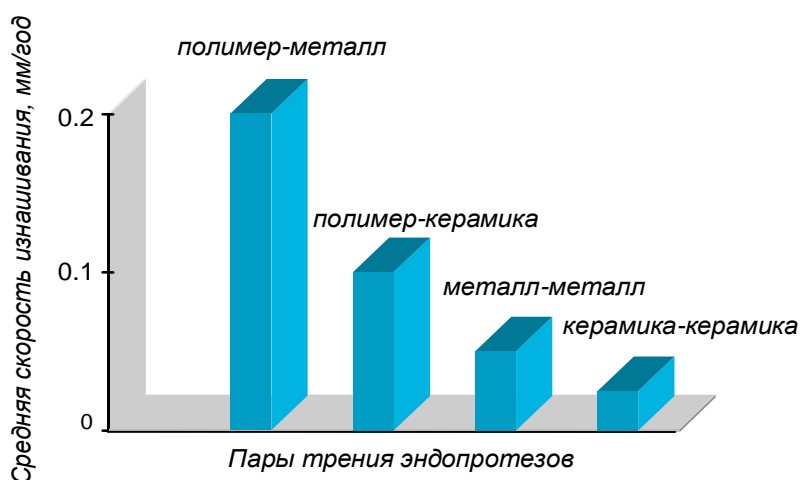
стве искусственных сухожилий ПЭТФ, лавсан обладают низкой износостойкостью.

С парами трения «металл-металл» многие ортопеды связывают серьезные надежды на улучшение результатов эндопротезирования. В настоящее время клинически оправдали себя эндопротезы с парами «CoCrMo-CoCrMo», показавшие скорость изнашивания менее десятка мкм в год.

По трибологическим критериям в качестве контртела в парах с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-керамикой целесообразно использовать ее же. Эндопротезы с такими парами трения имеют самую низкую скорость изнашивания

из всех анализируемых в таблице пар трения — менее 5 мкм/год. Однако при неправильной установке керамических чашек эндопротезов зарегистрированы случаи лавинообразного роста износа, приводившего к немедленному отказу эндопротезов [22].

Суммируя многочисленные данные [2, 5, 13–15] об отдаленных результатах эндопротезирования тазобедренного сустава (большой разброс данных обусловлен различием конструкций эндопротезов), можно считать, что парам трения в ряду, установленном по критерию износостойкости, присущи *in vivo* скорости изнашивания (рис. 2).



**Рис. 2.** Средняя скорость изнашивания *in vivo* эндопротеза тазобедренного сустава с различными парами трения

На сегодняшний день основным материалом для изготовления тазовых компонентов эндопротезов тазобедренного сустава является СВМПЭ (ISO 5834/1, ASTM F 603), а для головок бедренного компонента — нержавеющая сталь горячейковки FeCrNiMoMn (ISO 5832/1, ASTM F 648), сплав CoCrMo (ISO 5832/4, ASTM F 75) и Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-керамика (ISO 6474, ASTM F 603) [5].

**Изнашивание металлических компонентов** эндопротезов характеризуют следующие данные.

Износ головок нового поколения, выполненных из нержавеющей стали FeCrNiMnMoNbN (ISO 5832/9), сопоставим с износом головок из сплава CoCrMo. Эта сталь хорошо шлифуется, но настолько же легко царапается. При возникновении сложностей, связанных со смещением эндопротеза во время операции и попада-

нием в узел трения частиц цемента, а также при «закрытом» вправлении вывихов головки могут быть нанесены непоправимые повреждения, которые существенно увеличат ее износ. Сплав CoCrMo гораздо более устойчив к механическим повреждениям и абразивному изнашиванию. Производители эндопротезов в Европе, повышая качество поверхности головок из сплава CoCrMo, добились скорости изнашивания работающих совместно с ними вкладышей из СВМПЭ, соизмеримой с аналогичным показателем пары трения «СВМПЭ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> керамика».

Трибологические характеристики головок из титана неудовлетворительны и намного уступают показателям простой нержавеющей стали (ISO 5832/1, ASTM F 648). Однако попытки повысить износостойкость головок из титановых сплавов путем упрочнения оксидного слоя методом диффузионного

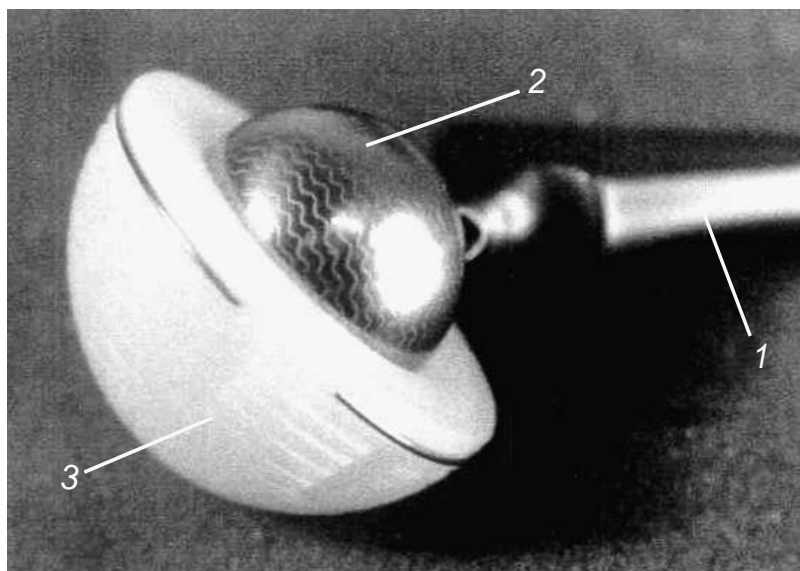


насыщения кислородом или нанесения алмазоподобных покрытий из нитрида титана продолжают. Низкая износостойкость титана и его сплавов стала причиной ограниченного использования этих материалов для изготовления ножек и чашек цементных эндопротезов. При возникновении микроподвижности между ножкой и ложем частицы цемента царапают тонкую оксидную пленку, придающую титановому имплантату химическую инертность [11]. В результате уже через 3–4 года образуется так называемая «титановая гранулема».

Проводятся исследования по использованию металлического циркония как материала

головок. Недостатки циркония — трудность обработки, высокая цена сырья, неизученность биосовместимости, а также присущая цирконию остаточная радиация — компенсируются его высокой износостойкостью.

С целью улучшения смазки синовиальной жидкостью и снижения износа эндопротезов на поверхности металлических головок с помощью алмазной иглы формируют канавки, образующие регулярный микрорельеф (рис. 3). Это улучшает смачивание головки и снижает момент трения металлической головки в паре с чашкой из СВМПЭ при испытаниях на имитаторе на 25–35% [10].



**Рис. 3.** Узел трения тотального эндопротеза тазобедренного сустава с микрорельефом на металлической головке [10]  
1 — ножка, 2 — головка, 3 — чашка из СВМПЭ

Ряд ведущих европейских ортопедов — профессора Вебер (B.G. Weber), Вагнер (H. Wagner), Кац (R. Kotz) и Цваймюллер (K. Zweymuller) — связывают надежды на улучшение отдаленных результатов эндопротезирования суставов с парой трения «металл–металл», считая такие эндопротезы имплантатом выбора для молодых и активных пациентов. Цваймюллер с сотрудниками в 1999 г. методом плазменной ионной спектроскопии определил концентрацию хрома и кобальта в сыворотке крови пациентов после имплантации им эндопротезов с парой трения «CoCrMo–CoCrMo». Экспоненциальное снижение содержания

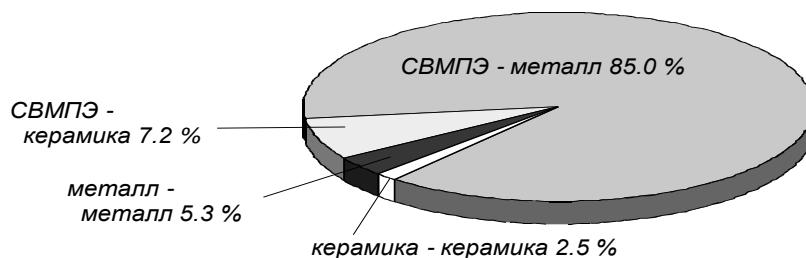
элементов в сыворотке зависит от времени, прошедшего после операции, и качества эндопротеза. Можно представить, что накопление в организме ионов хрома и кобальта соответствует периоду приработки эндопротезов, в процессе которой устанавливается равновесная шероховатость поверхностей трения, а работающий узел трения из режима интенсивного изнашивания переходит в стационарное состояние. В периоде приработки компенсаторные возможности организма и пропускная способность периартикулярной лимфосистемы значительно уступают производительности узла трения эндопротеза как генератора продук-

тов изнашивания. После выхода узла трения на стационарный режим работы с практически постоянной и невысокой скоростью изнашивания способность макрофагов утилизировать продукты изнашивания и возможности лимфосистемы выводить их из организма становятся преобладающими факторами. Содержание элементов в сыворотке стабилизируется или экспоненциально снижается. Уровень снижения зависит от качества эндопротезов, производство которых в разных фирмах отличается по критериям технологичности и прецизионности.

О рекордной для эндопротезов с парами трения «металл-металл» износостойкости сообщается в работе [4]. Чашка и головка эндопротезов тазобедренного сустава, выпускаемых компанией Mathys Medical Ltd, изготовлены из ковального сплава CoCrMo с высоким (более 0,2%) содержанием углерода и имеют высокое качество

поверхностей трения. Испытания эндопротезов были проведены совместно Лабораторией независимых ортопедических исследований в Лос-Анжелесе (США) и Ортопедическим фондом проф. Р. Матиса в Беттлахе (Швейцария). Исходя из того, что тазобедренный сустав испытывает *in vivo* 1 млн. циклов нагружения в год, было установлено, что скорость изнашивания эндопротезов Mathys составляет всего 2 мкм/год.

**Изнашивание СВМПЭ** является актуальной проблемой трибологии искусственных суставов, поскольку подавляющее большинство имплантируемых в мире эндопротезов содержат детали трения из СВМПЭ (рис.4) [3]. Это объясняется тем, что металлополимерные эндопротезы имеют сравнительно небольшую цену, низкий коэффициент трения, технологичны при изготовлении, хорошо демпфируют ударные нагрузки и прирабатываются.



**Рис. 4.** Объемы использования эндопротезов тазобедренного сустава в зависимости от сочетания материалов в паре трения эндопротезов

Английский триболог Д. Доусон с сотрудниками установил, что изнашивание СВМПЭ в паре с гладким металлическим контртелом (средняя высота микронеровностей  $R_a < 0,02$  мкм) происходит *in vivo* по усталостному механизму (рис.5). На этапе приработки первыми вступают в контакт с контртелом и изнашиваются микровыступы на поверхности трения полимерной детали. Под образующимися при трении микроучастками касания в полимерной детали концентрируются напряжения. Спустя некоторое время в зонах концентрации напряжений на глубине 10–40 мкм от поверхности трения в полимерной детали образуются микротрещины. При динамическом нагружении искусственного сустава происходит рост подповерхностных трещин, приводящий к откалыванию микронеровностей и значительному поврежде-

нию поверхности трения. Поэтому скорость изнашивания эндопротезов *in vivo* на два и более порядка выше скорости изнашивания, регистрируемой при лабораторных испытаниях пар «СВМПЭ-металл» по схеме палец диск при аналогичной постоянной нагрузке [7].

В работе [29] приведены триботехнические характеристики эндопротезов Чанли — лучших на сегодняшний день эндопротезов тазобедренного сустава с парой трения «СВМПЭ-металл». Испытания на имитаторе показали, что коэффициент трения новых эндопротезов при трении без смазки составил  $\mu = 0,11 \pm 0,025$ , а при смазке жидкой средой с вязкостью  $\eta = 0,01$  Па·с —  $\mu = 0,04 \pm 0,001$ . Распределение  $\mu$  для совокупности испытанных новых эндопротезов — Гауссово, а для эндопротезов, отработавших *in vivo* и извлеченных при ревизионных операциях,

Гауссова кривая искажена из-за увеличения количества эндопротезов с повышенным трением. При трении без смазки 30% извлеченных эндопротезов показали  $\mu \geq 0,16$ , а при трении со смазкой 39% эндопротезов имели  $\mu \leq 0,07$ .

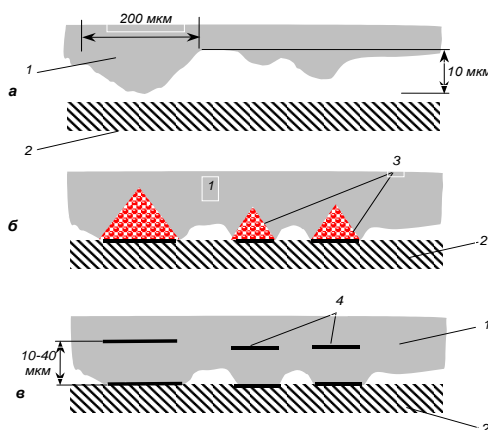
Разработана технология модифицирования СВМПЭ путем облучения потоком электронов [12]. Такая обработка обуславливает образование поперечных связей между макромолекулами и повышение износостойкости нового материала, получившего название WIAM. Он был подвергнут фрикционным испытаниям на имитаторе тазобедренного сустава с базой знакопеременных напряжений 20 млн. циклов. В процессе этих испытаний продукты изнашивания не были обнаружены, хотя преемник Дж. Чанли Врублевски (В.М. Wróblewski) зарегистрировал скорость изнашивания нового материала *in vivo* (срок наблюдения от 10 до 12 лет) лишь немного меньшую, чем обычного СВМПЭ в паре с керамической головкой.

Последним словом в разработке альтернативных полимерных материалов тре-

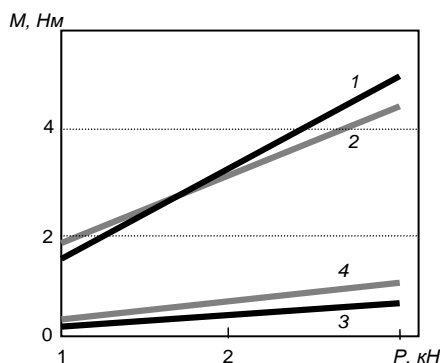
ния для эндопротезов является полиэфирэфиркетон (РЕЕК), армированный углеволокном. В процессе испытаний на имитаторе чашек из такого материала в паре с керамической головкой зарегистрирован износ в 30 раз меньший, чем у пар «СВМПЭ-керамика» [5]. Достоинствами РЕЕК являются высокая степень биосовместимости и уникальная для полимеров химическая стабильность, благодаря которой он практически не подвержен старению в биологических средах. Однако высокая жесткость РЕЕК снижает демпфирование эндопротезом ударных нагрузок, что ускоряет механическое расшатывание компонентов эндопротезов.

**Изнашивание керамических компонентов** эндопротезов происходит с достаточно малой скоростью (1–5 мкм/год). Продукты изнашивания  $Al_2O_3$ -керамики биоинертны и на них не развивается клеточная реакция.

На рисунке 6 представлены графики, иллюстрирующие триботехнические характеристики узлов трения эндопротезов, содержащих детали из керамики.



**Рис. 5.** Механизм изнашивания СВМПЭ в имплантированных эндопротезах суставов:  
 а — начало контактирования; б — нагружение пары трения и изнашивание микровыступов; в — начальная фаза разрушения СВМПЭ  
 1 — полимер, 2 — металл, 3 — зона концентрации напряжений, 4 — трещина



**Рис. 6.** Зависимость момента трения ( $M$ ) в парах чашка-головка от нагрузки ( $P$ ):

1, 3 — пара трения BIOLOX<sup>®</sup>/BIOLOX<sup>®</sup>; 2, 4 — BIOLOX<sup>®</sup>/СВМПЭ.  
1, 2 — трение без смазки, 3, 4 — трение в растворе Рингера при 37°C

Видно, что высокий момент трения эндопротезов в отсутствии смазки (~5 Нм) значительно снижается (0,5–0,8 Нм) при трении в растворе Рингера, имитирующем физиологическую среду организма. Характерно, что при трении без смазки температура пары увеличивается до 40°C в результате выделения теплоты трения. В растворе Рингера — *глюкозно-солевом водном растворе*, нагретом до температуры тела человека, когда трение происходит в режиме смешанной смазки, пара «керамика-керамика» превосходит пару «керамика-СВМПЭ» по критерию низкого трения.

Благодаря усовершенствованию технологии, лидеры в производстве Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-керамики смогли снизить скорость изнашивания эндопротезов с парой «керамика-керамика» до 10–20 мкм/год [5]. Это идентично изнашиванию головок из циркониевой керамики, промышленное производство которых является сложным и дорогостоящим процессом. По величине разрушающего напряжения ZrO<sub>2</sub>-керамика превосходит Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-керамику в 2 и более раза, что обеспечивает надежную работу головок малого диаметра (22 мм). Однако пара «ZrO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub>» имеет плохие триботехнические показатели и дает очень большое количество частиц износа. Лучшие фирмы, выпускающие головки с высоким качеством поверхности, — CeramTek (Германия), Saphirwerk Industrieprodukte (Швейцария), Ceraver Osteal (Франция), Matros (Англия) — в начале XX века снизили цены на головки из Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-керамики до уровня кобальт-хромовых головок.

К сожалению, негативный опыт применения керамических головок, изготовленных в странах СНГ, особенно случаи их разрушения при установке и эксплуатации эндопротезов, оттолкнули отечественных ортопедов от керамики вообще. Керамические головки российского производства имеют качество поверхности 5-го класса, их структура неоднородна, пориста и по многим показателям не соответствует стандарту ISO 6474, что обуславливает их интенсивный износ.

Приведенные данные свидетельствуют, что работа имплантированных эндопроте-

зов в биологической среде организма существенно отличается от функционирования естественных суставов и происходит в более жестких условиях трения, чем на стендах, имитирующих условия *in vivo*. Это является предметом беспокойства ортопедов и стимулом для улучшения триботехнических параметров эндопротезов суставов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ермаков С.Ф., Родненков В.Г., Белоенко Е.Д., Купчинов Б.И. Жидкие кристаллы в технике и медицине. — Мн.-М, 2002. — 412 с.
2. Загородний Н.В., Ильин А.А., Карпов В.Н., Надеждин А.М., Скворцова С.В., Сергеев С.В., Плющев А.А., Гаврюшенко Н.С. Титановые сплавы в эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2000. — № 2. — С. 73–75.
3. Кадолич Ж.В. Физическое модифицирование сопряжений полимер-металл для повышения их износостойкости на основе моделирования биофизических свойств естественных суставов. — Дис. ... канд. тех. наук. — Гомель, 2002.
4. RM — чашка металл/металл // Margo Anterior. — 2000. — № 4. — С. 5.
5. Фокин В.А. Пары трения для тотальных эндопротезов тазобедренного сустава и проблема износа // Margo Anterior. — 2000. — № 4. — С. 1–4.
6. Blomer W. Design aspects of modular inlay fixation // In: Performance of the wear couple BIOLOX forte in hip arthroplasty. — Proc. 2-nd Symp. on Ceramic Wear Couple, Stuttgart. — Verlag, 1997. — P. 95–104.
7. Cooper J.R., Dowson D., Fisher J. Macroscopic and microscopic wear mechanisms in ultra-high molecular weight polyethylene // Wear. — 1993. — Vol. 162–164. — P. 378–384.
8. Hall R.M., Unsworth A., Wroblewski B.M., Burgess I.C. Frictional characterization of explanted Charnley hip prostheses // Wear. — 1994. — Vol. 175. — P. 159–166.
9. Knoll J. Analyse von druckverteilung und schmierfilmbildung im kunstlichen huftgelenk // Schmiertechnik und Tribologie. — 1978. — Vol. 25. — № 2. — P. 43–46.
10. Levitin M. Friction reduction in hip implants treated with regular microrelief // Haifa: Regmi-Tech. — 1997. — 12 p.
11. Mc Kellor H.A., Sarmiento A., Schwinn C.P., Ebramzaden E. In vivo wear of titanium — alloy hip prostheses // J. of Bone and Joint Surgery. — 1990. — Vol. 72. — № 4. — P. 512–517.

12. Patent 6242507 USA. Process for medical implant cross — linked ultrahigh molecular weight polyethylene having improved balance of wear properties and oxidation resistance / Saum K.A., Sanford W.M., DiMao W.G., Howard E.G. IPC C 08 J 3/28. — 2001.

13. Plitz W., Hoss H.U. Untersuchungen zum verschleibmechanismus bei revidierten huftendoprothesen mit gleitflächen aus Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-keramic // Biomed. Tech.

— 1980. — Vol. 25 — P. 165–168.

14. Streicher R.M. Tribologie künstlicher gelenke // In: Endoprothetik / Ed. by E.W. Morscher/ — Berlin-Springer, 1995. — P. 38–53.

15. Zichner L.P., Willert H.G. Comparison of alumina-polyethylene and metal-polyethylene in clinical trials // Clin. Orthop. — 1992. — Vol. 282. — P. 86–94.

Поступила 17.11.2005

УДК 577.152.1.03:577.112.4:577.217:543.42

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРИПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ И «КАССЕТНОГО» МУТАГЕНЕЗА В ТЕХНОЛОГИИ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ

Ю.Г. Походня, Т.А. Скрыгина, А.Г. Лапко

Международный государственный экологический университет им А.Д. Сахарова

Гомогенные, биологически активные фармакологические препараты могут быть получены практически в неограниченных количествах биотехнологическими методами. Технология получения рекомбинантных белков постоянно совершенствуется по направлениям повышения уровня экспрессии и сокращения стадий очистки протеина. Предложен метод однастадийного клонирования рекомбинантного His-Tag фьюжен адренодоксина с сохранением преимуществ вектора для периплазматической его экспрессии. Подобрана система детергентов для эффективного лизиса бактериальных клеток.

Ключевые слова: адренодоксин, клонирование, периплазматическая экспрессия, смесь детергентов, аффинная хроматография.

## ADVANTAGES OF PERIPLASMATIC EXPRESSION AND «CASSETTE» MUTAGENESIS OF RECOMBINANT PROTEINS TECHNOLOGY

Y.G. Pohodnya, T.A. Skrahina, A.G. Lapko

International Sakharov Environmental University

Biotechnology methods allow getting homogenous biologically active preparations in virtually unlimited quantities. Recombinant protein purification technology is being constantly improved to increase expression level and minimization of number of protein purification stages. This paper introduces the new method of one-stage recombinant His-Tag fusion adrenodoxin cloning. It keeps all vector advantages for its periplasmatic expression. In this issue, optimized detergents system for effective lysis of bacteria cells has been described.

Key words: adrenodoxin, cloning, periplasmatic expreccion, detergent mixture, affinity Tag technologies.

Основными направлениями в развитии технологии получения рекомбинантных белков остаются поиск оптимальных условий экспрессии и совершенствование методов выделения протеинов. В качестве примера перспективных решений в этой области может служить использование аффинной хроматографии, специфической для каждого типа Tag фьюжен белков, в

частности, металл-хелатной хроматографии, основанной на связывании His-Tag фьюжен протеинов с двухвалентными катионами металлов, иммобилизованными на твердой матрице. Коммерческие векторные системы, позволяющие модифицировать нуклеотидную последовательность кДНК экспансией тринуклеотидов, ответственных за синтез шести и более гистицинов,

необходимых для применения металл-хелатной хроматографии, как правило, сконструированы для цитоплазматической экспрессии, которая в ряде случаев приводит к резкому снижению выхода протеина из-за его протеолиза. В таких случаях деградацию рекомбинантного белка можно значительно уменьшить, если выбрать вектор, позволяющий экспрессировать белок в периплазматическое пространство, или применить направленный мутагенез для введения нужной последовательности нуклеотидов на уже сконструированном для периплазматической экспрессии векторе.

В настоящей работе нами проведено исследование эффективности периплазматической и цитоплазматической экспрессии белков, предложен оригинальный метод одностадийной модификации векторной системы экспансией тринуклеотидов, кодирующей шесть гистидинов, и подобрана система детергенов, ускоряющая процесс лизиса бактериальных клеток.

#### Материалы и методы


Мутагенез вектора для цитоплазматической экспрессии адренодоксина проводили, используя ПЦР с синтезированными N-концевым праймером, 5'-GGCATGCCATGGAAGATAA-AATAACAG-3' и C-концевым праймером, 5'-GCCGTATCTGATGCCTAAGCTTGGCGC-3'; кДНК адренодоксина амплифицировали с сохранением сайтов рестрикции NcoI и HindIII соответственно. 5'-Концевые участки кДНК удлиняли олиго(dA)-последовательностью, используя Tag ДНК полимеразу. Подвергнутую A-тайлингу кДНК лигировали с коммерческим векто-

ром pGEM-T Easy «Novagen», имеющим резистентность к ампицилину. Полученный вектор трансформировали в клетки E.coli, штамм JM109, и селекцию положительных клонов проводили по скринингу белых, исключая голубые, колоний на плашке с агаром, содержащим LB-среду, ампицилин, X-Gal и IPTG. Репортерную плазмиду из геля экстрагировали, используя набор MiniPrep (Novagen). Полученную плазмидную ДНК расщепляли смесью рестриктаз NcoI и HindIII, инкубируя реакцию смесь при 37°C в течение ночи. Очищенные с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле фрагменты ДНК гена адренодоксина лигировали с коммерческим вектором pET-28b(+) (Novagen), который предварительно лианализировали соответствующими рестриктазами. Клоны, содержащие ДНК адренодоксина в pET28Adx — His<sup>C</sup>, получили путем трансформации компетентных бактериальных клеток E.coli, штамма BL21(DE3) продуктами лигирования.

Мутагенез вектора для периплазматической экспрессии адренодоксина проводили методом «кассетного» мутагенеза исходного вектора pKAdx. На первой стадии ПЦР проводили в двух отдельных реакционных сосудах, причем в одном содержался прямой праймер, во втором — обратный праймер. Пара праймеров была синтезирована на фирме «Invitex» в соответствии с выполненным нами дизайном на основании последовательности нуклеотидов в плазмиде pKAdx и необходимости замены шести C-концевых аминокислот в молекуле адренодоксина на шесть остатков гистидина.

Adrenodoxin 122 amino asides — Asp-Ser-Ser-Lys-Ile-Glu<sup>128</sup>

Adrenodoxin 122 amino asides — His-His-His-His-His-His<sup>128</sup>

 **Cassette mutagenesis**

Forward primer (Sequens 5' – 3')

GAG TCC ATT GAT ATG GGC ATG CAC CAC CAC CAC CAC CAC TGA TAA GCT TGG CTG TTT TGG CGG

< 22 bases of Adx

6 His

< 22 bases of Adx

Reverse primer (Sequens 5' – 3')

CCG CCA AAA CAG CCA AGC TTA TCA GTG GTG GTG GTG GTG CAT GCC CAT ATC AAT GGA CTC

Конечный объем реакционных смесей равнялся 50 мкл, в которые было внесено по 150 нг вектора рККАdx, 10 ркмоль соответствующего праймера, 1 ед. активности ДНК полимеразы *Pfu* и ПЦР коктейля. Начало реакции инициировали нагреванием смесей до 95°C в течение 30 секунд. Дальнейшая ПЦР, состоящая из 5 циклов, проводилась по следующей схеме: денатурация ДНК при 95°C в течение 30 секунд, отжиг праймеров при 55°C в течение 1 мин и ферментативная реакция при температуре 68°C в течение 8 мин. После синтеза некоторого количества кДНК из каждой реакционной смеси отбирали по 25 мкл и смешивали в общую пробирку, добавляли 1 уд. активности *Pfu* полимеразы и проводили 17 циклов ПЦР по стандартной схеме. Деструкцию исходной матрицы рККАdx проводили добавлением 10 ед. активности рестриктазы *DpnI* и инкубацией смеси 2 часа при 37°C.

Клонирование проводили, используя электротрансформацию 5 мкл продуктов ПЦР в 50 мкл клеток *E. coli*, штамм Nova-Blue (DE3), с последующим посевом на агарозу с LB-средой, содержащей ампицилин. Скрининг положительных клонов осуществляли по картам рестрикции, выделенной плазмидной ДНК, в 1,5% агарозном геле. Вектор рККАdx-*His*<sup>C</sup>, выделенный из положительных клонов, трансформировали в компетентные бактериальные клетки *E. coli*, штамма RL21(DE3).

Экспрессию и очистку рекомбинантного *His-Tag* фьюжен адренодоксина проводили из бактериальных клеток *E. coli*, штамм BL21(DE3), содержащих в первом

случае вектор рЕТ28Adx-*His*<sup>C</sup>, а во втором — обратный праймер, рККАdx-*His*<sup>C</sup>. Клеточные культуры инкубировали в объемах 2×500 мл каждые при 37°C в течение 5–6 часов в LB-среде, содержащей канамицин для вектора рЕТ28Adx-*His*<sup>C</sup> и ампицилин для вектора рККАdx-*His*<sup>C</sup>. После индукции синтеза белка 1 mM IPTG инкубацию продолжали в тех же условиях в течение еще 18 часов. Собранную центрифугированием биомассу из четырех образцов отдельно ресуспензировали в 50 мл свежеприготовленного 50мМ Трис/HCl буфера, pH 8.0. Все последующие процедуры проводили параллельно в абсолютно одинаковых условиях для четырех образцов. Для оптимизации лизиса клеток использовали подобранную нами систему детергентов (табл. 1), состоящую из 0,2% дезоксихолата натрия и 0,1% Твина. Разрушение клеточной стенки проводили добавлением 25 ед. активности лизоцима в течение 30 мин при комнатной температуре. Гидролиз геномной ДНК осуществляли добавлением 20 ед. активности ДНКазы I, с последующей инкубацией смеси при 4°C в течение 40 мин. Критерием полноты гидролиза было исчезновение вязкости раствора. Суспензию лизата центрифугировали 30 мин при 11000 об/мин, и супернатанты наносили на колонки с аффинной матрицей Ni-NTA, уравновешенные 50 mM Tris/HCl буфером, pH 8.0, содержащего 0.2M NaCl (буфер А). Неспецифическую сорбцию белков удаляли 30 mM имидазолом в буфере А. Аденодоксин элюировали с Ni-NTA 200 mM имидазолом в буфере А.

Таблица 1

**Определение конечной концентрации детергентов в растворе, оптимальной для лизиса клеток**

Дезоксихолат натрия, %	3	2	2	0,5	0,25	0,2	0
Твин 80, %	0	0,75	0,5	0,25	0,2	0,1	0,2
Снижение вязкости	–	+	+	+	+	+	–

Окончательно препараты аденодоксина очищали с помощью ионообменной хроматографии на колонке Mono Q, FF в условиях возрастающего градиента концентрации KCl от 0,2M до 1,0M. В результате очистки препараты рекомбинантного аденодоксина были получены с индексом A<sub>414</sub>/A<sub>276</sub>, равным 0,92, что соответствует

степени очистки аденодоксина по стандартной методике [1]. Количество аденодоксина определяли, используя коэффициент молярной экстинкции 10 mM<sup>-1</sup> для максимума поглощения при 414 нм.

Ферментативную активность двух препаратов *His-Tag* фьюжен адрено-

доксина определяли по скорости восстановления 100 мкМ цитохрома *c* в 30 мМ калий фосфатном буфере. рН 7.4. Реакцию инициировали добавлением NADPH до конечной концентрации 100 мМ. Восстановление цитохрома *c* измеряли по величине поглощения при 550 нм, а активность рассчитывали с использованием коэффициента экстинкции, равного для восстановленного цитохрома *c* 20 мМ<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>.

#### **Результаты и обсуждение**

Адренодоксин, электрон-транспортный белок, содержащий в качестве простатической группы железосеросодержащий кластер. Адренодоксин осуществляет перенос электронов от адренодоксин редуктазы к цитохрому Р-450 в процессе биосинтеза стероидных гормонов. Возможность биосинтеза стероидных биорегуляторов *in vitro* привело к необходимости наработки и очистки рекомбинантных белков, компонентом стероидгидроксилирующих систем. Введение в адренодоксин His-Tag последовательности могло значительно ускорить и повысить эффективность очистки необходимого белка.

Для конструкции вектора, дающего цитоплазматическую экспрессию рекомбинантного адренодоксина с His-Tag на С-конце, был выбран коммерческий вектор рЕТ-28b(+), резистентный к капамицину и содержащий в полилинкере нужные сайты рестрикции, Hind III и Nco I. Амплификация кДНК адренодоксина была проведена ПЦР, с соответствующими праймерами. Последовательность С-концевых 6 аминокислот белка была заменена последовательностью 6 гистидинов с целью сохранения длины полипептидной цепи адренодоксина. Продукт ПЦР подвергался обработке рестриктазами Hind III и Nco I, вносимыми в реакцию смесь как в различной последовательности, так и одновременно, но лигирование рестрикта с линеализированным вектором рЕТ-28b(+) не давало положительного результата. Невозможность получения липких концов у кДНК адренодоксина, вызванное, по-видимому, недостаточной длиной последовательности нуклеотидов в гене, привело к необходимости проведения А-тайлинга продукта ПЦР с использованием рGEM-T Easy вектора для лигирования модифицированного рестрикта. Селекция положительных клонов трансформированных JM 109 клеток

была проведена с помощью скрининга белых, исключая отрицательные голубые колонии, после индукции IPTG, высеянных на агарозу клеток в LB-среде, содержащей X-Gal. Обработка амплифицированного вектора, рGEM-T-Adx, рестриктазами Hind III и Nco I позволила выделить кДНК адренодоксина, способную к лигированию с линеализированным теми же рестриктазами рЕТ-28b(+) вектором.

Трансформация вектора, содержащего кДНК адренодоксина, была проведена в высоко амплифицируемый штамм *E. coli* клеток, BL21(DE3). Процедура экспрессии His-Tag фьюжен адренодоксина не отличалась от стандартной, а выделение и очистка белка состояли из двух стадий: лизиса клеток и металл-хелатной хроматографии. После этих стадий степень очистки адренодоксина составляла приблизительно 85–90%. Ионообменная хроматография на MonoQ FF колонке в градиенте концентрации KCl позволила получить гомогенный препарат. По сравнению с традиционной схемой очистки рекомбинантного адренодоксина, включающей четыре стадии: два сульфат аммонийного фракционирования, гидрофобную хроматографию на Butyl-Sepharose и ионообменную хроматографию — процесс очистки фьюжен His-Tag адренодоксина был значительно короче и по количеству стадий (всего 2), и по времени их проведения, но не уступал по эффективности. Ферментативная активность обоих препаратов белка (с гистидинами на С-конце и без них) в анализе их восстанавливающей способности с цитохромом *c* была одинакова и равнялась 490 мМ<sup>-1</sup>мин. Единственным недостатком экспрессии адренодоксина в рЕТ-28b(+) векторе было восьмикратное снижение выхода адренодоксина по сравнению с экспрессией белка в тех же бактериальных клетках, трансформированных исходной плазмидой рККАdx (табл. 2). Одной из причин столь значительного снижения выхода мутированного белка могла быть цитоплазматическая экспрессия адренодоксина, который, по-видимому, чувствителен к цитоплазматическим протеазам. Такое предположение можно было сделать, основываясь на факте, что исходный вектор, рККАdx, содержал конструкт, ответственный за периплазматическую экспрессию адренодоксина (рис. 1).





Рекомбинантный немодифицированный адренодоксин (периплазматическая экспрессия)	His-TagС модифицированный адренодоксин в рЕТ векторе (цитоплазматическая экспрессия)	His-TagС модифицированный адренодоксин в рККАdx векторе (периплазматическая экспрессия)
1,0–1,4 мкмоль/литр	120–180 нмоль/литр	1,2–2,0 мкмоль/литр

Еще одной проблемой, с которой часто сталкивается экспериментатор при выделении рекомбинантных белков из бактериальных клеток, является высокая вязкость лизата клеток из-за большого количества геномной ДНК. Одним из способов снижения вязкости раствора лизата является применение ДНКазы I с добавлением в среду детергента. Например, в случае рекомбинантного адренодоксина для повышения растворимости фрагментов ДНК применяли большие концентрации дезоксихолата натрия. Экспериментально нами было установлено, что использование смеси детергентов значительно повышает растворимость фрагментов ДНК, что значительно снижает вязкость лизатов и увеличивает степень деградации нуклеиновой кислоты. Следует отметить, что смесь лизоцима с ДНКазой I в растворе 0,2% дезоксихолата натрия и 0,1% Tween 80 в лизис буфере особенно полезна при поиске высокопродуктивных клонов, проводимом с помощью электрофореза белков в ПААГ.

#### Выводы

Применение технологии QCM на векторе рККАdx, ответственного за эндоплазматическую экспрессию белка, и смеси детергентов при лизисе бактериальных клеток позволили получить гомогенный препарат рекомбинантного His-Tag фьюжен адренодоксин с высоким выходом. Анализ ферментативной активности выделенного адренодоксина с His-Tag на С-конце и способности его к белок-белковому взаимо-

действию с адренодоксин редуктазой и цитохромом P-450 scc показал, что выделенный препарат не уступает по этим параметрам рекомбинантному белку, полученному традиционным методом, и может успешно использоваться для биосинтеза препаратов стероидных гормонов.

#### Заключение

Использование технологии QCM является высокоэффективным методом направленного «кассетного» мутагенеза, который позволяет за одну стадию модифицировать ген, не изолируя его из оригинального вектора. Для получения рекомбинантных белков, отличающихся высокой чувствительностью к протеолитическому расщеплению, следует использовать векторы, обеспечивающие секрецию вновь синтезируемого полипептида в периплазматическое пространство бактерии. Применение различных видов Tag, имеющих аффинность к специфическим матрицам, и смеси детергентов в процессе лизиса бактериальных клеток значительно сокращает время очистки белка и повышает его выход.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Uhlmann H., Beckert V., Schwarz D. and Bernhardt R. Expression of bovine adrenodoxin in *E. coli* and site-directed mutagenesis of [2Fe-2S] cluster ligands, *Biochem. Biophys // Res. Commun.* — 1992. — Vol. 188. — P. 1131–1138.
2. Wang W. and Malcolm B.A. Two-Stage PCR protocol allowing introduction of multiple mutations, deletions and insertions using QuikChange Site-Direction Mutagenesis // *BioTechniques.* — 1999. — Vol. 26. — № 4. — P. 680–682.

Поступила 02.12.2005

## 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 двойным интервалом между строками в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,5 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — microsoft word 97 и выше. Шрифт — times new roman, 12.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, не должен превышать 10 страниц, научных обзоров и лекций — 15 страниц, остальных материалов — 6 страниц.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, ученое звание и степень, 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 (не более 10 машинописных строк).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, заключение, список использованной литературы.

7. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

8. 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.

9. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

10. 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.

11. В конце каждой оригинальной, обзорной статьи и лекции должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), использованных автором, в алфавитном порядке. Следует указать номер по порядку, фамилию автора, его инициалы, полное название статьи, полное название книги или название журнала, место и год издания, том, номер, страницы. Сначала приводятся отечественные работы, а затем иностранные. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются**. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.

12. К статье прилагаются сведения об авторах (ф.и.о., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

13. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

14. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

15. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать ф.и.о. автора и название статьи.

16. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

17. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

18. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

19. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

20. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

21. Рукописи не возвращаются.