

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

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

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

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 3 (29)
Июль-сентябрь 2011

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызикив Анатолий Николаевич

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

Редакционный совет: А. Амброзайтис (Литва), И. И. Абабий (Молдова), А. Ю. Барышников (Россия), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), Я. Э. Кенигсберг (Беларусь), В. С. Новиков (Россия), М. И. Михайлов (Россия), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Россия), Д. К. Новиков (Беларусь), Н. Такамура (Япония), Г. И. Сидоренко (Беларусь), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

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

ответственный секретарь — 74-82-54

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

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

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской и биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04 июля 2005 г., № 101) (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 2 февраля 2011 г., № 26).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Ответственный секретарь: *И. А. Чешик*

Секретариат: *С. А. Дробышевская, С. М. Поладьева*

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

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 30.11.2011. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 381.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>А. А. Литвин</i> Этапная комбинированная хирургическая тактика в лечении тяжелого острого панкреатита.....	7
<i>А. А. Лычиков, С. Г. Криворот, Э. А. Надыров, А. А. Печенкин</i> Морфология различных сосудистых кондуитов при включении в артериальный кровоток.....	12
<i>Т. С. Петренко, И. А. Новикова</i> Состояние свободнорадикального окисления у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.....	18
<i>В. С. Крот</i> Способ восстановления кровотока при операциях с низведением сигмовидной кишки	22
<i>Н. В. Гусакова, И. А. Новикова</i> Образование экстрацеллюлярных сетей нейтрофилами периферической крови	27
<i>И. В. Жильцов, Д. В. Моисеев, В. М. Семенов, С. К. Егоров</i> Распад бета-лактамовых антибиотиков под воздействием нативной сыворотки крови и человеческого сывороточного альбумина	31
<i>И. В. Жильцов, И. С. Веремей, В. М. Семенов, И. И. Генералов, С. К. Егоров</i> Клинические особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови человека.....	35
<i>А. Д. Борсук, Е. Г. Малаева</i> Колоректальные аденомы.....	39
<i>Д. И. Гавриленко</i> Клинически значимые бактериальные инфекции при циррозе печени	44
<i>А. Н. Волченко, В. Н. Беляковский</i> Факторы, ассоциированные с повышенным риском инфицирования папилломавирусами высокого канцерогенного риска	51
<i>В. И. Григорьев, С. А. Игумнов, И. В. Григорьева</i> Подходы в применении аромаспихотерапии в системе реабилитации пациентов с артериальной гипертензией.....	56
<i>И. В. Григорьева, В. В. Евсеенко, В. И. Григорьев, С. А. Игумнов</i> Особенности внутренней картины болезни пациентов с артериальной гипертензией.....	61
<i>Я. Л. Навменова</i> Оценка компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов с депрессивными состояниями.....	65
<i>И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя</i> Результаты изучения хронической токсичности при неоднократном введении местных анестетиков в область головы и шеи в условиях эксперимента	68
<i>И. О. Походенько-Чудакова, К. В. Вилькицкая, С. Р. Крыжевич</i> Результаты ятрогенного токсического повреждения N. Alveolaris inferior в условиях клиники и эксперимента.....	71
<i>Г. Н. Романов, Д. В. Попков</i> Анализ первичной заболеваемости низкотравматичными переломами шейки бедренной кости у пациентов, проживающих в Гомельской области, в возрасте старше 50 лет за 2007–2010 гг.	75
<i>О. А. Романива, И. А. Новикова</i> Мониторинг клинической эффективности иммунокорректирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией	81

А. Е. Силин, Ж. М. Козич, В. К. Шпудейко, И. Б. Тропашко, А. А. Силина, В. Н. Мартинков, С. М. Мартыненко, А. М. Скрябин, А. В. Воропаева
Мутационный анализ генов FLT3 и NPM1 в группе взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым нелимфобластным лейкозом85

И. М. Сквиря
Копинг-стратегии у лиц с алкогольной зависимостью в ремиссии и в рецидивоопасных клинических состояниях.....90

А. И. Свирновский, Т. Ф. Сергиенко, В. В. Пасюков, И. Б. Тарас, А. В. Бакун, А. С. Василевич, А. В. Стежкин, Н. А. Дрейчук, О. В. Алейникова, Т. В. Шман, Л. А. Смирнова, Л. В. Колбаско
Разработка принципов создания диагностического набора для определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток.....94

А. М. Юрковский
Связки, соединяющие тела позвонков: анатомический базис для лучевого диагноста (обзор литературы).....101

А. М. Юрковский
Экспертиза подвздошно-поясничной связки при синдроме боли в нижней части спины.....106

Н. Н. Помазанов
Характер морфологической изменчивости мозгового отдела головы у разных антропологических типов современного населения Беларуси110

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Ю. В. Корноушенко, В. А. Игнатенко, П. А. Авдеев, Л. А. Евтухова
Взаимодействие некоторых низкомолекулярных агентов различного химического строения с бычьим сывороточным альбумином.....114

О. А. Ходос
Эффекты этанола на протеолиз в ткани головного мозга и сыворотке крови экспериментальных животных.....122

И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, В. М. Шейбак
Влияние внутрижелудочного поступления динила и свинца на концентрацию свободных аминокислот в гипоталамусе крысят.....127

А. В. Наумов, Е. А. Конюх
Мелатонин: медико-биологические функции132

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

А. Л. Лопатина, Т. М. Шаршакова
Алгоритм скрининга и мониторинга БСК среди целевых групп высокого кардио-васкулярного риска как путь снижения преждевременной смертности137

Н. Г. Власова, А. М. Скрябин
О создании Каталога средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС140

Н. Э. Пикуза, В. Н. Жданович
Сравнительная характеристика морфофункциональных показателей гребцов-академистов и гребцов на байдарках и каноэ школы олимпийского резерва города Мозыря145

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Р. И. Довнар, С. М. Смотрич
Применение серебра в медицине: исторические аспекты и современный взгляд на проблему149

C O N T E N T S

ARTICLES AND REVIEWS

CLINICAL MEDICINE

A. A. Litvin Step-up combined surgical tactics in the treatment for severe acute pancreatitis	7
A. A. Lyzikov, S. G. Krivorot, E. A. Nadyrov, A. A. Pechionkin Morphology of various vascular grafts in arterial flow	12
T. S. Petrenko, I. A. Novikova Free-radical oxidation in patients with recurrent infections of the upper respiratory tract	18
V. S. Krot Blood flow reestablishment in operations with lowering of sigmoid intestine	22
N. V. Gusakova, I. A. Novikova Formation of neutrophil extracellular traps in peripheral blood.....	27
I. V. Zhylytsov, D. V. Moiseyev, V. M. Semionov, S. K. Yegorov Decay of beta-lactam antibiotics under the impact of native blood serum and human serum albumin.....	31
I. V. Zhylytsov, I. S. Veremey, V. M. Semionov, I. I. Generalov, S. K. Yegorov Clinical features of beta-lactamase activity of human blood serum.....	35
A. D. Borsuk, E. G. Malayeva Colorectal adenomas	39
D. I. Gavrilenko Clinically important bacterial infections in cirrhosis	44
A. N. Volchenko, V. N. Belyakovsky Factors associated with high risk for carcinogenic hpv infection	51
V. I. Grigoryev, S. A. Igumnov, I. V. Grigoryeva Approaches to the application of aromatherapy in the rehabilitation of patients suffering from arterial hypertension	56
I. V. Grigoryeva, V. V. Evseyenko, V. I. Grigoryev, S. A. Igumnov Features of inward disease pattern in patients with arterial hypertension.....	61
Ya. L. Navmenova Assessment of insulin-dependent diabetes compensation in patients with depressive states.....	65
I. O. Pokhodenko-Chudakova, E. V. Maksimovich, S. F. Kuralenya Results of the study of chronic toxicity in the repeated application of local anesthetic agents into the regions of head and neck in experiment	68
I. O. Pokhodenko-Chudakova, K. V. Vilkitskaya, S. R. Kryzhevitch Results of iatrogenic toxic injuries of N. Alveolaris inferior in clinical and experimental conditions	71
H. N. Romanov, D. V. Popkov Analysis of primary morbidity of low-traumatic femoral neck fractures in patients over 50 in Gomel region within 2007–2010.....	75
O. A. Romaniva, I. A. Novikova Monitoring of the clinical efficacy of immunocorrective therapy in patients with recurrent herpetic infection.....	81
A. E. Silin, Zh. M. Kozich, V. K. Shpudeyko, I. B. Tropashko, A. A. Silina, V. N. Martinkov, S. M. Martynenko, A. M. Skryabin, A. V. Voropayeva Mutational analysis of FLT3 and NPM1 genes in the group of adult patients with myelodysplastic syndrome and acute non-lymphoblastic leukemia	85

I. M. Skvira

Coping-strategy in patients with alcohol dependence in remission and relapse-dangerous clinical conditions90

**A. I. Svirnovskiy, T. F. Sergiyenko, V. V. Pasiukov, I. B. Taras, A. V. Bakun,
A. S. Vasilevich, A. V. Stezhkin, N. A. Dreichuk, O. V. Aleinikova,
T. V. Shman, L. A. Smirnova, L. V. Kolbasko**

Development of the principles to create a diagnostic kit to assess drug sensitivity of leukemic cells94

A. M. Yurkovsky

Iliolumbar ligament: anatomical basis for a radiologist (survey of literature)101

A. M. Yurkovskiy

Assessment of the iliolumbar ligament in low back pain106

N. N. Pomazanov

Nature of morphological variability of the medullar part of head in different anthropological types of the modern population of Belarus110

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Yu. V. Kornoushenko, V. A. Ignatenko, P. A. Avdeev, L. A. Evtukhova

Interaction between some low-molecular agents with different chemical structure and bovine serum albumin114

O. A. Khodos

Ethanol effects on proteolysis in brain tissue and blood serum of laboratory animals122

I. V. Liakh, E. M. Doroshenko, V. Yu. Smirnov, V. M. Sheibak

Effect of intragastric inflow of dinil and lead on the concentration of free amino acids in infant rats` hypothalamus127

A. V. Naumov, E. A. Konyuh

Melatonin: medical and biological functions132

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

A. L. Lopatina, T. M. Sharshakova

Algorithm for screening and monitoring of blood circulation diseases among target groups of high cardiovascular risk as a way to decrease the untimely death rate137

N. G. Vlasova, A. M. Skryabin

Catalogue of average annual effective dose for residents of the settlements situated on the territories contaminated after the Chernobyl accident140

N. E. Pikuza, V. N. Zhdanovich

Comparative characteristics of the morphofunctional indicators of boat-racers, kayak-rowers and canoeists from Mozyr olympic reserve school145

NEW TECHNOLOGIES

R. I. Dovnar, S. M. Smotrin

Application of silver in medicine: historical aspects and modern view on the problem149

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.37-036.11-07-085

**ЭТАПНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА
В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

А. А. Литвин

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница**

Острый панкреатит остается основной проблемой экстренной хирургии. Целью исследования стало изучение результатов использования этапной комбинированной тактики хирургического лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом. В работе изучены результаты хирургического лечения 72 пациентов с распространенными неограниченными формами панкреонекроза.

При тяжелом остром панкреатите хирургическое лечение может состоять из нескольких этапов. Первый этап — дренирование стерильных или инфицированных очагов панкреонекроза под УЗ-наведением. Второй этап — лапаротомия и (или) люмботомия с этапными некрсеквестрэктомиями (при неэффективности первого этапа). Комбинирование миниинвазивного лечения с выполнением «открытых» хирургических вмешательств позволяет улучшить результаты лечения пациентов с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, хирургическое лечение, этапная тактика.

**STEP-UP COMBINED SURGICAL TACTICS IN THE TREATMENT
FOR SEVERE ACUTE PANCREATITIS**

A. A. Litvin

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital**

Acute pancreatitis remains a major concern of urgent surgery. The aim of the research was to study the results of the use of step-up combined surgical treatment of patients with severe acute pancreatitis. The aim of the research was to study the results of the surgical treatment of 72 patients with severe extensive unlimited pancreatic necrosis.

The surgical treatment for severe acute pancreatitis may consist of several steps. The first step is the drainage of the sterile or infected nidi of pancreatic necrosis under ultrasound guidance. The second step includes laparotomy and/or lumbotomy with stepped necrosectomy and debridement (in case of an ineffective first step). The combination of the minimally invasive treatment with «open» surgery can improve the treatment outcomes in the patients with unlimited forms of severe acute pancreatitis.

Key words: severe acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, surgical treatment, step-up approach.

Введение

Одной из основных проблем в лечении тяжелого острого панкреатита (ТОП) продолжает оставаться выбор наиболее рациональной хирургической тактики [1–3]. Миниинвазивные вмешательства при панкреатических абсцессах и инфицированных псевдокистах поджелудочной железы, в отличие от пункционно-дренирующих процедур при распространенном неограниченном панкреонекрозе, в настоящее время считаются операциями выбора [4–6]. Причем в некоторых случаях достаточно простого дренирования полости абсцесса под контролем УЗ/КТ для благоприятного результата. При неограниченном распространенном панкреонекрозе результаты миниинвазивного лечения значительно хуже [7].

Оптимальные сроки хирургического вмешательства при панкреонекрозе, сопровождающемся нарушением функций жизненно важных органов, до сих пор не определены. С одной стороны, операции, отложенные до 3–4 недель, выполняются в условиях хорошей демаркации нежизнеспособной ткани, что значительно облегчает первичную некрсеквестрэктомию, снижает количество послеоперационных осложнений. С другой — вызванная сепсисом органная недостаточность нередко наблюдается раньше времени демаркации, делая такую задержку операций опасной. Целесообразность же хирургической стратегии, подразумевающей ранние резекции поджелудочной железы и агрессивную некрсеквестрэктомию, спорна в силу большого количества местных осложнений и высокой послеоперационной летальности [8].

В течение последних лет появился вариант хирургической тактики в лечении тяжелого острого панкреатита, объединяющий в себе преимущества открытой и миниинвазивной хирургии, раннего и отсроченного хирургического лечения — этапный (пошаговый, ступенчатый) подход («step-up approach») [9, 10]. В соответствии с этой технологией на первом этапе осуществляется чрескожное или эндоскопическое дренирование острых жидкостных скоплений; этот этап может оказаться окончательным методом лечения острого некротизирующего панкреатита. Если миниинвазивное лечение не приводит к клиническому улучшению, выполняется второй этап — миниинвазивная ретроперитонеоскопическая некрсеквестрэктомия [10].

Одним из вариантов этапной хирургической тактики в лечении острого панкреатита является комбинирование разных вариантов операций: миниинвазивного лечения (1 этап) и «открытой» некрсеквестрэктомии путем лапаротомии, люмботомии (2 этап) при неэффективности первого этапа [11].

Цель работы

Изучение результатов использования этапного комбинированного хирургического лечения пациентов с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита.

Материал и методы

Дизайн исследования — проспективное, нерандомизированное, обсервационное. Нулевая гипотеза: применение этапного комбинированного хирургического лечения ТОП идентично стандартному хирургическому лечению. Задача исследования: оценка клинической эффективности сравниваемых тактик хирургического лечения.

Критерии включения: пациенты с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита, которым проводились «открытые» хирургические вмешательства; проведение единой тактики комплексной интенсивной терапии и хирургического лечения. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; пациенты с тяжелым острым панкреатитом, у которых эффективным оказался первый (миниинвазивный) этап лечения; ранее оперированные по поводу панкреонекроза в других ЛПУ г. Гомеля и Гомельской области; пациенты с фульминантным острым панкреатитом. Конечная точка — результаты хирургического лечения пациентов с ТОП. Анализируемый период — январь 2005 г. — декабрь 2009 г.

Клинический материал охватил 72 пациентов с самой тяжелой формой острого некротизирующего панкреатита — распространенным неограниченным панкреатическим и парапанкреатическим некрозом (гнойно-некротический парапанкреатит типа D, E, забрюшинная и па-

рапанкреатическая флегмона — классификация А. Д. Толстого с соавт., 2003 г. [12], неограниченный инфицированный пери- и (или) панкреатический некроз (infected pancreatic necrosis and/or peripancreatic necrosis) — третий пересмотр классификации острого панкреатита (1992, Атланта) [13]). Пациенты были разделены на 2 группы по виду оперативного лечения: I группа (контроль) — 35 пациентов, которым первично выполнялась лапаротомия и (или) люмботомия, некрсеквестрэктомия. Они были оперированы по поводу распространенного неограниченного инфицированного панкреонекроза без каких-либо предварительных дренирующих операций, выполняемых под контролем ультразвука. Это было обусловлено отсутствием либо по данным УЗИ/КТ четко визуализируемого жидкостного образования, значительным преобладанием тканевого компонента (14 больных), либо оптимальных условий для чрескожного дренирования (10 больных). 5 больным операции выполнены в экстренном порядке по поводу гнойного перитонита (3 больных) или как следствие диагностической ошибки (2 больных). В 6 наблюдениях при наличии всех условий для чрескожного дренирования последнее не выполнено по техническим причинам.

Больным, включенным во II группу (группа исследования, 37 пациентов), проводилось этапное комбинированное хирургическое лечение, включающее дренирование острых жидкостных скоплений парапанкреатической и забрюшинной клетчатки под УЗ-контролем (1 этап — миниинвазивный). Миниинвазивный этап выполнялся как в начале заболевания с целью удаления токсичного выпота и «обрыва» острого панкреатита, так и на 10–24 сутки от начала заболевания, когда происходила трансформация стерильного панкреонекроза в инфицированный. 2 этап — некрсеквестрэктомия путем лапаротомии и (или) люмботомии — выполнялся на 14–30 сутки от начала заболевания всем пациентам данной группы.

Миниинвазивный этап (пункция и дренирование под УЗ-наведением) в начале заболевания применялся по поводу острых жидкостных скоплений, панкреатогенного асцита для эвакуации содержимого, цитологического и микробиологического исследования. Решающими факторами при выборе дренирования под УЗ-наведением в качестве первого этапа хирургического лечения явились ограниченность некротизирующего процесса, а также наличие секвестров и их размеры: при отсутствии секвестров или при наличии мелкой эховзвеси рассчитывали на дренирование как на окончательный и радикальный метод лечения. При крупных секвестрах, недоступных эвакуации через дренаж, в доказанных случаях инфицирования

постнекротических скоплений, если по тяжести состояния пациент мог не перенести «открытую» операцию, метод рассматривался как паллиативная мера, направленная на удаление жидкой части и уменьшение интоксикации в качестве подготовки к основному этапу вмешательства. Техника миниинвазивных манипуляций была стандартной.

Показаниями к открытым хирургическим операциям служили: 1) неограниченный инфицированный панкреонекроз (забрюшинная септическая флегмона); 2) ограниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс и инфицированная псевдокиста) при технической невозможности, противопоказаниях или неэффективности миниинвазивного дренирования; 3) невозможность исключить инфицирование зон некроза при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности и синдрома системной воспалительной реакции. Выбор операционного доступа зависел от локализации, распространенности и ограниченности зон некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Использовали срединную лапаротомию, люмботомию, а также комбинацию лапаротомии и люмботомии, выполняемых одновременно или последовательно, мини-доступ с помощью аппарата «Мини-Ассистент». Оперативный прием предусматривал вскрытие очага некроза, удаление некротических тканей тупым путем, удалялись свободно лежащие секвестры. Способом завершения операции во всех случаях было дренирование зоны некроза и брюшной полости.

При лечении пациентов с распространенными неограниченными формами панкреонекроза мы являемся сторонниками «открытого» метода дренирования, состоящего в выполнении после некрсеквестрэктомии тампонады образовавшейся полости влажными марлевыми тампонами. «Открытое» дренирование используется нами при распространенных неограниченных формах панкреонекроза, когда одномоментная некрсеквестрэктомия невозможна. В этом случае имплантация тампонов преследует иные цели, чем обеспечение обяза-

тельного активного дренирования. Тампонирование сальниковой сумки производится с целью создания оптимальных условий для менее травматичного и адекватного формирования дренажного канала, а также создания адекватного доступа в зону некротического процесса для последующих этапных некрсеквестрэктомий.

Обоснованием этапной комбинированной хирургической тактики стали данные, показывающие, что однократного оперативного пособия при распространенном остром некротизирующем панкреатите недостаточно и санация гнойно-некротических очагов должна осуществляться путем этапных вмешательств. Миниинвазивный этап позволяет проводить постепенное, щадящее воздействие на гнойно-некротические очаги. При этом преимущество отдается дренированию этих зон, а не радикальному удалению, сопряженному с рядом осложнений, имеющих прямую связь с летальным исходом (кровотечение, образование свищей, развитие сепсиса). Минимальный характер вмешательства на 1 этапе хирургического лечения позволяет стабилизировать состояние пациентов, уменьшить агрессию на органы-мишени (сердце, легкие, почки). Данная технология имеет наиболее важное значение при распространенном неограниченном инфицированном панкреонекрозе. Миниинвазивный этап в этих условиях является определенным этапом предоперационной подготовки тяжелого пациента к более обширному вмешательству.

Полученные цифровые данные обработаны с применением программы «Statistica», 6.0. Для сравнения двух независимых выборок с непараметрическим распределением использовали U-тест Манна-Уитни, в таблицах сопряженности — χ^2 , двухсторонний критерий Фишера.

Результаты исследования

Анализ демографических показателей, основных причин, структуры и тяжести клинических форм показал, что выделенные на основании различных вариантов хирургического лечения группы пациентов не отличались друг от друга (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика групп пациентов

Показатель	Группы пациентов	
	группа контроля, n = 35	группа исследования, n = 37
Возраст, годы, Ме [25 %-75 %]	42 [33-61]	44 [33-56]
Пол, мужской/женский	25/10	27/10
ВМІ, кг/м ² , Ме [25 %-75 %]	27 [24-29]	28 [24-31]
Этиология панкреонекроза, n (%)		
— алкогольный	20 (57,1)	22 (59,5)
— билиарный	7 (20,0)	8 (21,6)
— идиопатический	8 (22,9)	7 (18,9)
М-АРАСНЕ II при поступлении, баллы, Ме [25 %-75 %]	5 [4-6]	5 [4-6]

Примечание. М-АРАСНЕ II — модифицированная шкала АРАСНЕ II [14].

Применение тактики этапного комбинированного хирургического лечения при ТОП сопровождалось достоверным снижением медианы числа этапных некрсеквестрэктомий у одного пациента до 3 [1–5] (Me [25 %–

75 %]), направленных на радикальное устранение очага инфекции, по сравнению с группой больных без предшествующего чрескожного дренирования (5 [2–8] операций) ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 — Критерии эффективности сравниваемых тактик хирургического лечения

Показатель	Группы пациентов	
	группа контроля, n = 35	группа исследования, n = 37
Число этапных некрсеквестрэктомий, Me [25 %–75 %]	5 [2–8]	3 [1–4]*
Длительность заболевания к «открытому» вмешательству, сутки, Me [25 %–75 %]	15 [5–27]	19 [10–29]
Длительность госпитализации после «открытой» операции, сутки, Me [25 %–75 %]	25 [16–36]	18 [12–31]
Продолжительность пребывания в стационаре, сутки, Me [25 %–75 %]	39 [26–55]	38 [25–51,5]
Продолжительность пребывания в стационаре среди выживших, сутки, Me [25 %–75 %]	49 [35–65]	35 [25–47]*
Количество поздних (несвоевременных) «открытых» операций, абс. (%)	5 (14,3)	1 (2,7)**

Примечание. *Достоверность различий между группами $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни); ** $p < 0,05$ (двухсторонний точный критерий Фишера)

Нами установлено, что средние сроки заболевания к моменту лапаротомного вмешательства по поводу инфицированного панкреонекроза были несколько больше в группе пациентов, где выполнялось изначальное миниинвазивное дренирование (19 [10–29] против 15 [5–27] суток (Me [25 %–75 %]), хотя в целом соответствовали 2–3-недельной эволюции острого некротизирующего панкреатита к моменту выявления инфицирования. Сроки госпитализации после «открытой» операции в группе исследования были ниже, чем в группе контроля (18 [12–31] суток против 25 [16–36] суток, Me [25 %–75 %]; $p = 0,06$). В целом продолжительность пребывания в стационаре (сутки, Me [25 %–75 %]) в обеих группах почти не отли-

чалась и составила в группе контроля 39 [26–55], в группе исследования 38 [25–51,5] суток. Тем не менее продолжительность пребывания в стационаре среди выживших достоверно была меньше в группе с этапным комбинированным хирургическим лечением панкреонекроза — 35 [25–47] суток, Me [25 %–75 %] по сравнению с группой контроля — 49 [35–65] суток ($p < 0,05$). Количество поздних (несвоевременных) «открытых» операций снизилось с 5 до 1 ($p < 0,05$).

Результаты хирургического лечения пациентов с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита (структура осложнений и летальности) в группах исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Структура осложнений и летальности в группах исследования

Критерий клинической эффективности	Группа контроля, n = 35	Группа исследования, n = 37
Количество случаев системных осложнений (СПОН, сепсис, ДВС-синдром), абс. (%)	25 (71,4)	18 (48,6)*
Обширная (прогрессирующая) флегмона забрюшинной клетчатки, абс. (%)	23 (65,7)	15 (40,5)*
Послеоперационные осложнения:		
— аррозивные кровотечения, абс. (%)	7 (20,0)	4 (10,8)*
— свищи ЖКТ, абс. (%)	5 (14,3)	3 (8,1)*
Тяжелый сепсис, абс. (%)	19 (54,3)	11 (29,7)*
Летальность, абс. (%)	14 (40,0)	6 (16,2)*

* Достоверность различий между группами $p < 0,05$ (двухсторонний точный критерий Фишера)

О преимуществах тактики последовательного применения чрескожных и традиционных хирургических вмешательств при панкрео-

некрозе свидетельствует снижение числа тяжелых гнойно-септических осложнений: СПОН, сепсис, ДВС-синдром — в 71,4 % случаев в

контрольной группе, 48,6 % — в основной группе; обширная прогрессирующая флегмона забрюшинной клетчатки — 65,7 и 40,5 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Также выявлено статистически достоверное различие между группами по числу аррозивных кровотечений и дигестивных свищей. Частота развития аррозивных кровотечений в I группе составила 20 %, во II группе — 10,8 % ($p < 0,05$). Частота развития тяжелого сепсиса у пациентов I группы — 54,3 % (19 больных), II — 29,7 % (11 больных) ($p < 0,05$). Летальность в I группе составила 40 % (14 из 35 пациентов, включенных в исследование), во II — 16,2 % (6 пациентов из 37) ($p < 0,05$).

Таким образом, при распространенных неограниченных формах тяжелого острого панкреатита оптимальным является двухэтапное хирургическое лечение. Первый этап — дренирование стерильных или инфицированных острых жидкостных скоплений парапанкреатической клетчатки под ультразвуковым контролем; второй этап — лапаротомия и (или) люмботомия с некрсеквестрэктомией (при неэффективности первого этапа хирургического лечения развившегося инфицированного панкреонекроза).

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время существует множество вариантов хирургического лечения острого некротизирующего панкреатита в зависимости от локализации очагов панкреатической деструкции, степени «созревания» панкреонекроза, срока от начала заболевания, тяжести общего состояния пациента на момент принятия решения об операции [4–7].

Этапность хирургического лечения ТОП обосновывается процессом «созревания» очагов панкреонекроза, который обычно длится более 12 недель и делится на 4 стадии [15]. «Истинный» (англ. — true) панкреонекроз — минимальное отторжение некротизированных тканей с преобладанием твердого компонента (1 стадия). «Переходный» (transitional) панкреатический некроз — 2 стадия. Третья стадия: «организованный» (organized) панкреатический некроз — полное отторжение некротизированных тканей с расплавлением парапанкреатической клетчатки и организацией заполненных преимущественно жидким содержимым полостей с формирующейся стенкой из фиброзной ткани с грануляционной выстилкой. Третья стадия (организованный панкреонекроз) в англоязычной литературе имеет другое, более распространенное название — walled-off pancreatic necrosis (WOPN) (буквальный перевод — панкреонекроз «со стенкой»). Эта стадия обоснованно считается наиболее оптимальным периодом для хирургического лечения панкреонекроза при существующих для этого показаниях. Псевдокиста

(четвертая стадия) — практически полное расплавление твердых компонентов с формированием фиброзной стенки с грануляционной внутренней выстилкой. Если содержимое кисты инфицируется, то развивается инфицированная киста (панкреатический абсцесс) [15].

По современным литературным данным, летальность уменьшается по мере «созревания» и организации очагов панкреатического и парапанкреатического некроза, превышая 25 % при хирургическом лечении, выполненном в стадию «истинного» некроза, и приближается к 0 % при панкреатическом абсцессе [15]. Пик поздней летальности, связанный с развитием инфицированного панкреонекроза и сепсисиндуцированной органной недостаточности, отмечается через 2–4 недели от начала заболевания. В этот период организация панкреатического некроза еще не завершена, выполнение окончательных миниинвазивных хирургических вмешательств под радиологическим наведением затруднительно и зачастую неэффективно. При «открытом» хирургическом лечении в этой стадии определяется незавершенная секвестрация и отторжение некротизированных тканей, при попытке удаления которых зачастую развивается кровотечение [4].

Таким образом, в настоящее время считается доказанным, что хирургическое лечение нежелательно проводить на ранних сроках заболевания, недостаточном «созревании» очагов панкреонекроза. Однако в некоторых случаях в связи с продолжающимся ухудшением общего состояния пациента с панкреонекрозом, «клинической декомпенсацией» операция может стать необходимой. У этих пациентов, когда вмешательство приходится выполнять при «несозревшем» панкреонекрозе, следует минимизировать его объем, хотя это подразумевает необходимость выполнения повторных операций с целью достижения достаточной некрсеквестрэктомии [16].

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения пациентов с распространенными неограниченными формами панкреонекроза в предыдущие годы, принимая во внимание склонность к рецидивному и резидуальному течению гнойно-некротического процесса в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, привела нас к необходимости изменения тактики ведения больных и использованию стратегии этапных комбинированных оперативных вмешательств. По мере накопления собственного опыта возникла необходимость проведения сравнительной оценки эффективности «традиционных» вариантов хирургической тактики с разработанными в последнее время в клинике методами.

В соответствии с эволюцией ТОП наш этапный подход включает последовательный

выбор миниинвазивных и «открытых» методов дренирования брюшинного пространства, режимов повторных некрсеквестрэктомий. Показания к «открытой» операции, выбор методов миниинвазивных дренирующих операций при этапной комбинированной хирургической тактике основывается на оценке распространенности, ограниченности поражения поджелудочной железы, брюшинной клетчатки, степени тяжести состояния больного в динамике интенсивной терапии панкреонекроза. Миниинвазивное окончательное (одноэтапное) лечение ограниченного панкреонекроза возможно в случае наличия следующих факторов: завершенная секвестрация парапанкреатической клетчатки; отсутствие крупных секвестров, отрочков сложной формы, сопутствующей септической флегмоны брюшинной клетчатки; наличие «акустического окна» для дренирования. При распространенном неограниченном панкреонекрозе (септической флегмоне брюшинной клетчатки) миниинвазивное лечение как первый этап должно использоваться для стабилизации состояния пациентов, достижения «созревания» очагов панкреатической и парапанкреатической деструкции.

Выводы

У пациентов с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита, незавершившейся секвестрацией парапанкреатической и брюшинной клетчатки оптимальным является использование этапного комбинированного хирургического лечения. Хирургическое лечение должно начинаться с миниинвазивного дренирования стерильных или инфицированных острых жидкостных (постнекротических) скоплений. Лапаротомия и (или) люмботомия с последовательными некрсеквестрэктомиями должны проводиться при неэффективности первого этапа хирургического лечения распространенного неограниченного панкреонекроза.

Использование этапной комбинированной хирургической тактики позволило улучшить результаты лечения в группе пациентов с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: МИА, 2008. — 264 с.
2. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C.E. Forsmark. — New Jersey: Humana Press Inc., 2005. — 349 p.
3. Bradley, E. L. 3rd. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E. L. 3rd. Bradley, N. D. Dexter // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 251, № 1. — P. 6–17.
4. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // Pancreatology. — 2002. — Vol. 2. — P. 565–573.
5. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. J. Amano [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. — 2010. — Vol. 17, № 1. — P. 57–59.
6. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives / E. L. 3rd. Bradley [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12, № 4. — P. 634–639.
7. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.
8. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // Arch. Surg. — 2007. — Vol. 142, № 12. — P. 1194–1201.
9. Minimally invasive «step-up approach» versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomized controlled multicenter trial [ISRCTN13975868] / M. G. Besselink [et al.] // BMC Surg. — 2006. — Vol. 6, № 6. — P. 1–10.
10. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362, № 16. — P. 1491–1502.
11. Тактика этапного комбинированного хирургического лечения острого некротизирующего панкреатита / А. А. Литвин [и др.] / Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / под ред. А.Н. Косинца. — Витебск: ВГМУ, 2010. — С. 212.
12. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. Д. Толстой [и др.]. — СПб.: Ясный свет, 2003. — 256 с.
13. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group, April 9, 2008 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>. — Дата доступа: 23.07.2011.
14. Радзиховский, А. П. Оценка тяжести состояния больных с перитонитом с использованием модифицированной системы АРАСНЕ II / А. П. Радзиховский, О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Клиническая хирургия. — 1997. — № 9–10. — С. 20–22.
15. Carter, R. Percutaneous management of necrotizing pancreatitis / R. Carter // HPB (Oxford). — 2007. — Vol. 9, № 3. — P. 235–239.
16. Недашковский, Э. В. Острый панкреатит: руководство для врачей / под ред. проф. Э. В. Недашковского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.

Поступила 15.08.2011

УДК 616.13-089:57

МОРФОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ КОНДУИТОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В АРТЕРИАЛЬНЫЙ КРОВОТОК

А. А. Лызиков, С. Г. Криворот, Э. А. Надыров, А. А. Печенкин

Гомельский государственный медицинский университет
Белорусская медицинская академия постдипломного образования, г. Минск
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Цель исследования: изучение морфологических аспектов применения бедренной вены для реконструкции аорто-подвздошного сегмента и сопоставление их с общепринятыми кондуитами.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 20 беспородных собак массой 15,2 ± 3,1 кг. Собакам выполнялось аортобедренное шунтирование комбинированным протезом. Забор материала для морфологического исследования осуществляли в срок 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Комплекс гистологических исследований проводился на микроскопе Leica DMLS (Германия).

Результаты. При гистологическом исследовании сформированной соединительнотканной капсулы наблюдалось уменьшение ее толщины к 12 месяцам. На участках аутоуев, особенно в местах анастомозов, происходит четкое формирование неоинтимы, причем при использовании глубокой вены неоинтима образуется уже к 3 месяцам, а при использовании подкожной вены — к 6.

Заключение. Глубокая вена нижних конечностей отличается лучшей адаптацией к включению в артериальный кровоток по сравнению с подкожной веной и сопоставима по качеству замещения с аутоартерией.

Ключевые слова: бедренная вена, протез сосуда, морфологические свойства.

MORPHOLOGY OF VARIOUS VASCULAR GRAFTS IN ARTERIAL FLOW

A. A. Lyzikov, S. G. Krivorot, E. A. Nadyrov, A. A. Pechionkin

Gomel State Medical University

Byelorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Republic Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Aim of the research: to determine the morphological aspects of the application of deep vein to reconstruct the arterial-iliac segment and its comparison with other known vascular grafts.

Material and methods. The objects of the study were 20 pedigreeless dogs at a weight of $15,2 \pm 3,1$ kg. All the dogs underwent aortobifemoral bypass with a combined graft. The samples were taken for morphological study after 3, 6, 9 and 12 months.

The complex of histological studies was performed with Leica DMLS microscope (Germany).

Results. The histological study of the connective tissue capsule revealed its decrease by 12 months. There is distinct formation of a neointimal layer on the vein inner surface, particularly on the sites of sutures. Neointima appears by three months in the application of the deep vein and by six months if superficial vein is used.

Conclusion. The great saphenas demonstrate better adjustment capabilities for the inclusion to the arterial flow in comparison with the superficial vein and may be comparable with an autoartery.

Key words: femoral vein, vascular prosthesis, morphological features.

Невозможно представить современную ангиохирургию без различного рода заменителей сосудов. Начиная с момента возникновения этой специальности, непрерывно ведется поиск идеального сосудистого протеза. В ходе многочисленных исследований удалось сформировать требования к такому кондуиту [1]: доступность во всем ассортименте размеров и длин и универсальность использования, длительная выживаемость при имплантации в организм и отсутствие токсических или аллергических побочных эффектов. Поверхность просвета должна быть гладкой, атравматичной для форменных элементов крови, резистентной к инфекции и атромбогенной. Протез должен быть доступен по умеренной цене и с возможностью многократной стерилизации без повреждения.

Хотя большинство публикаций, посвященных искусственным сосудистым протезам, касаются их физических характеристик, при практическом использовании существует множество факторов, не связанных со структурой кондуита, которые определяют успех клинического применения. Важнейшим из них является неспособность материала протеза остановить базовые патологические процессы, которые являются основной причиной неудач при применении таких кондуитов. Также основным и наиболее стойким недостатком искусственных протезов является чувствительность к ин-

фекции, что делает их применение либо невозможным, либо весьма рискованным в условиях потенциального или явного инфицирования. В подобной ситуации необходимо использовать нативные альтернативы.

Практически идеальным заменителем сосудов является аутоартерия [2]. К сожалению, только очень ограниченное количество артерий большого калибра в организме можно изъять для последующей трансплантации без серьезных последствий, что существенно ограничивает их применение, делая аутоартерию доступной только для коротких сегментарных реконструкций сосудов малого и среднего калибра [3]. С другой стороны, аутовена, особенно большая подкожная вена, обычно доступна для более обширных реконструкций. Несмотря на то, что большая подкожная вена признана надежным и исключительно долгоживущим заместителем, особенно при реконструкциях сосудов конечностей, наличие медиальнофиброзной и интимальной пролиферации, а также дегенерации при длительном использовании создает определенные проблемы функционирования этого сосудистого протеза [4, 5]. К сожалению, у 30–40 % больных большая подкожная вена либо отсутствует, либо неадекватна по размеру, либо плохого качества: возникает необходимость поиска альтернативного шунта [6, 7].

В последнее время появились сообщения об использовании глубоких вен нижних конечностей для реконструкций аорто-подвздошного сегмента. К сожалению, эти публикации носят в основном технический характер и не освещают биологические аспекты применения этих кондуитов. Таким образом, учитывая разнообразие биологических реакций нативных протезов на включение в артериальный кровоток, очевидна необходимость изучения морфологических аспектов применения бедренной вены для реконструкции аорто-подвздошного сегмента и сопоставление их с общепринятыми кондуитами.

К тому же, поскольку большинство протезов первоначально испытываются на разнообразных экспериментальных моделях, необходимо учитывать разнообразие ответов организма реципиента на имплантируемый трансплантат. У человека протяженность эндотелиальной выстилки, начинающейся на анастомозе, значительно меньше, чем у свиней, телят или бабуинов. Более того, способность фибробластов к прорастанию протеза и свойство «заживления» внутренней поверхности часто определяется на животных, у которых эти процессы протекают весьма интенсивно и могут завершаться в течение 4–8 недель.

Реакция на протез у собак наиболее тесно совпадает с таковой у человека, что делает собаку оптимальным животным для экспериментальной оценки сосудистых протезов. Эти различия необходимо учитывать при интерпретации различных экспериментальных данных [8, 9].

Материал и методы

Материалом для исследования послужили 20 беспородных собак массой $15,2 \pm 3,1$ кг. Собакам выполнялось аортобедренное шунтирование комбинированным протезом, состоящим из протеза ПТФЭ (политетрафторэтилен), глубокой и поверхностной аутовены. Подобная концепция эксперимента позволила изучить также биологические реакции используемых кондуитов в местах анастомозов из различных комбинаций тканей. Забор материала для морфологического исследования осуществляли в срок 3, 6, 9 и 12 месяцев.

При проведении экспериментальных исследований руководствовались Инструкцией МЗ РБ 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); МР «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором БелМАПО).

Морфологическое исследование микропрепаратов проводилось на базе патоморфоло-

гической группы ЦНИЛ БелМАПО. Материалом для гистологического исследования послужили участки ткани в месте анастомоза:

- артерия-протез;
- протез-глубокая вена бедра;
- глубокая вена бедра-артерия;
- артерия-поверхностная (подкожная) вена нижней конечности;
- поверхностная (подкожная) вена задней конечности-глубокая вена бедра, взятые от неинфицированных лабораторных животных через 3, 6, 9 и 12 месяцев после протезирования бедренных артерий.

Фрагменты исследуемых участков иссекали дистально и фиксировали в 10 % нейтральном формалине в течение 48 часов. Затем промывали в проточной воде в течение нескольких часов, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 95 % и абсолютный спирт). Далее материал проводили через три смены ксилола (по 20 мин в каждом), ксиллопарафин (1 час), расплавленный парафин (дважды по 90 мин при 56 °С) и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3,5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии, при которой оценивались общий характер строения стенки артерий, объемное взаимоотношение интимы и меди, наличие патологических изменений в сосудах.

Комплекс гистологических исследований проводился на микроскопе Leica DMLS (Германия).

Результаты исследования

При морфологическом исследовании полученных образцов определяются новообразованные эластические волокна и мембраны, развитие неоинтимы. Формирование неоинтимы хорошо можно было проследить на участках с аутовенозной заплатой. Образование неоинтимы происходит за счет пролиферации гладкомышечных клеток, появления коллагеновых и эластических волокон, четко видна наружная эластическая мембрана (рисунок 1).

В средней части венозной стенки виден фиброз, нарушение ориентации клеточных структур, на границе с коллагеновым рубцом наблюдаются узловые структуры гипертрофированных эпителиоподобных клеток, цитоплазма которых содержит вакуоли и пикнотичное ядро (рисунок 2а), формирование щелевидных сосудов и элиминация клеток (рисунок 2б).

При гистологическом исследовании препаратов, содержащих протез (ПТФЭ), было выявлено постепенное прорастание протеза фиброзной тканью, признаков воспаления обнаружено не было. Часть протеза была окружена формирующимся молодым рубцом, представленным густоклеточной фиброзной тка-

нию с полиморфными фибробластами разной направленности и гладкомышечными клетками с набухшими, слабоконтурированными ядрами, отмечается базофилия межклеточного мат-

рикса (рисунок 3а), другая часть — грубоволокнистым коллагеновым рубцом с признаками гиалиноза и присутствием небольшого количества фибробластов (рисунок 3б).

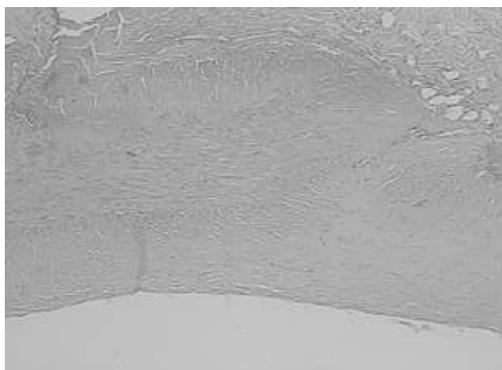
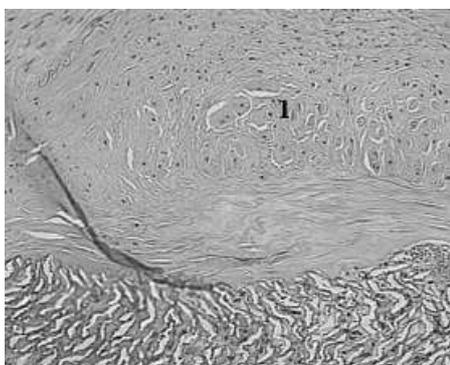
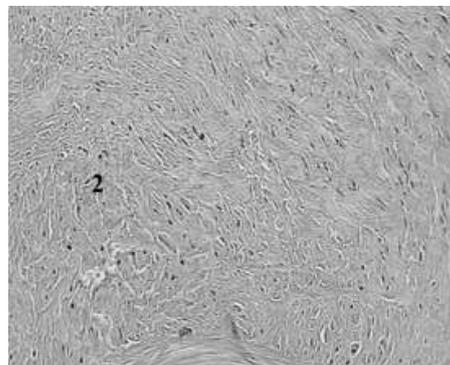


Рисунок 1 — Морфология анастомоза: участок «глубокая вена-артерия». Стрелкой обозначен участок неоинтимы. Окр. гематоксилином и эозином, ×100



а



б

Рисунок 2 — Морфология анастомоза: участок «протез-глубокая вена» (а), «поверхностная вена-глубокая вена» (б). 1 — узловые структуры эпителиоподобных клеток, 2 — формирование щелевидных сосудов. Окр. гематоксилином и эозином, ×200

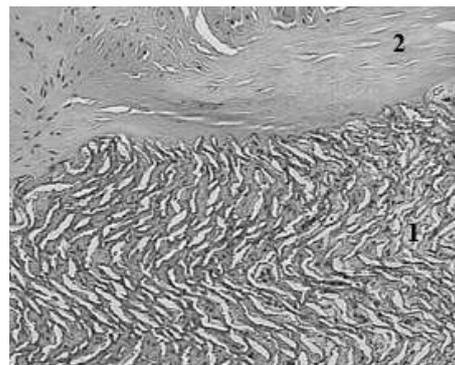
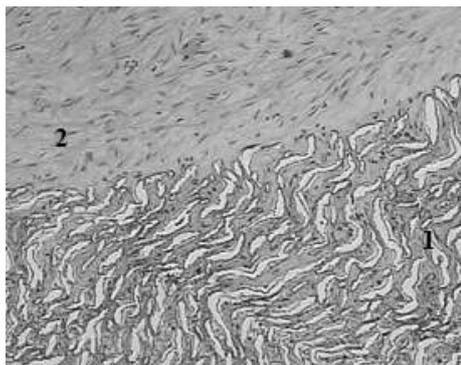


Рисунок 3 — Участок «протез-глубокая вена»: формирующийся молодой рубец (а), грубоволокнистый коллагеновый рубец (б). 1 — зона протеза, 2 — зона рубца. Окр. гематоксилином и эозином, ×200

Таким образом, проведенное гистологическое исследование участков ткани в местах анастомоза через 3 месяца после протезирования показало, что в зоне протеза (ПТФЭ) отсутствуют признаки воспаления и происходит постепенное формирование коллагенового рубца. Также было замечено, что на участках с

аутовенозной заплатой происходит четкое формирование неоинтимы.

При морфологическом исследовании участка «артерия-поверхностная вена» на некоторых участках вены наблюдалось формирование атеросклеротической бляшки. Определяются слабый фиброз субэндотелиального

слоя и дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, обусловленные уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью, небольшой отек адвентиции (рисунок 4). Такая же картина наблюдалась и на участках сегмента «поверхностная (подкожная) вена задней конечности-глубокая вена бедра».

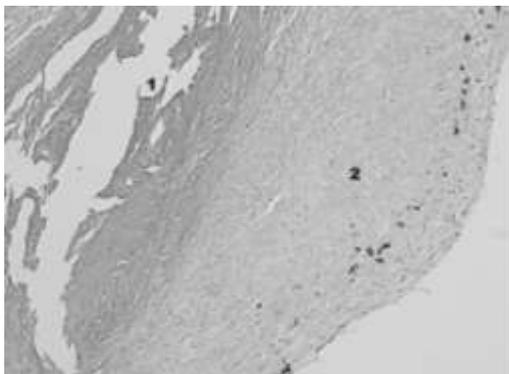


Рисунок 4 — Морфологическая картина стенки поверхностной вены (9 мес.).
1 — дистрофические изменения меди;
2 — формирующаяся атеросклеротическая бляшка.
Окр. по MSB, ×100

Отмечается увеличение толщины интима-медиа, особенно ближе к участку сшива протезов (рисунок 5). В зависимости от срока выведения животного можно проследить формирование щелевидных сосудов (на всех сроках) и появление уже новообразованных сосудов (*vasa vasorum*) в неоинтимае, в средней оболочке вен и на границе медиа-адвентиция (9 и 12 мес.) (рисунок 6).

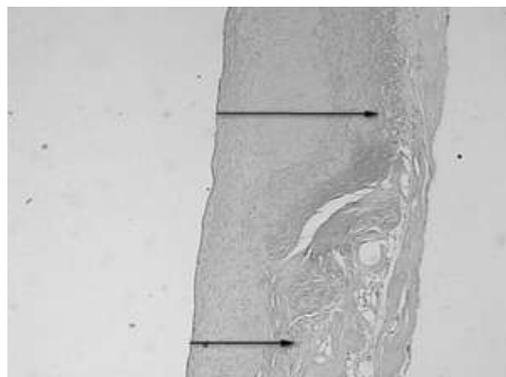


Рисунок 5 — Участок «артерия-поверхностная (подкожная) вена задней конечности» (12 мес.).
Стрелками указана толщина интима-медиа
Окр. гематоксилином и эозином, ×50

Обращали на себя внимание потеря внутренней эластичной мембраны сосуда и обнажение среднего слоя стенки артерии, происходит образование эрозий стенки сосуда (рисунок 7). На некоторых участках артерий с выраженной неоинтимой, ближе к зоне сшива с протезом, также было замечено исчезновение внутренней эластичной мембраны, уси-

ленная пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) с набухшими ядрами, большая часть ГМК неоинтимы имела гистологически неизменную структуру (рисунок 8). Сохранившиеся эндотелиоциты расположены относительно равномерно, слегка отечны, преимущественно округлые, в местах разрастания неоинтимы уплощены.

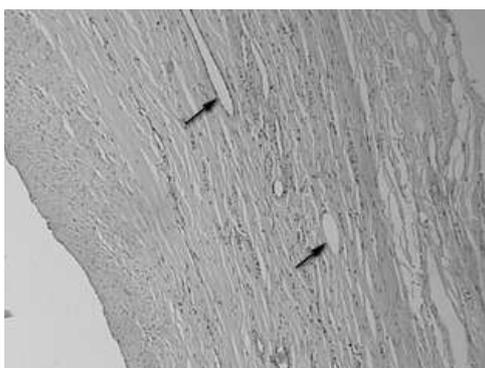


Рисунок 6 — Морфологическая картина стенки поверхностной вены (12 мес.). Стрелками указаны сформированные сосуды.
Окр. гематоксилином и эозином, ×100

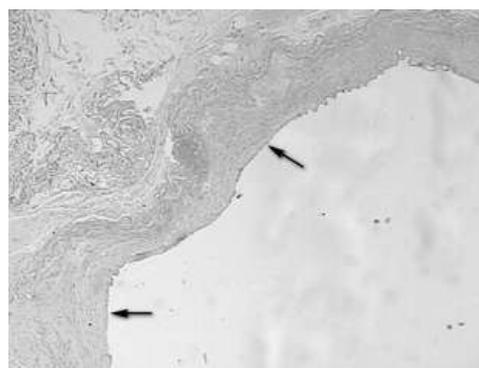


Рисунок 7 — Морфологическая картина сегмента «артерия-поверхностная вена» (12 мес.). Стрелками указаны участки эрозий.
Окр. гематоксилином и эозином, ×50

При изучении стенки артерии в зоне имплантации обнаружены разрастания неоинтимы, признаки воспаления отсутствуют, характерно неравномерное распределение ГМК и частичный

фиброз меди, отек адвентиции. Присутствуют сформированные и формирующиеся сосуды. Таким образом, изменения отмечаются во всех слоях стенки артерии (рисунок 9).

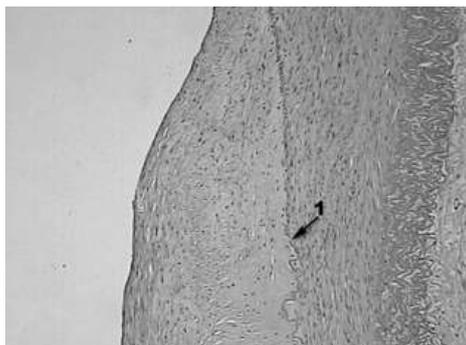


Рисунок 8 — Морфологическая картина участка стенки аорты (12 мес.). 1 — зона исчезновения внутренней эластичной мембраны.

Окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$

При гистологическом исследовании зоны анастомоза, содержащей протез (ПТФЭ), обнаружены следующие изменения: выявлено постепенное прораствание протеза соединительной тканью, с люминальной стороны протез огорожен четко сформированной соединительнотканной капсулой, на границе протеза с адвентицией отмечается наличие грануляционного вала с макрофагальной инфильтрацией.

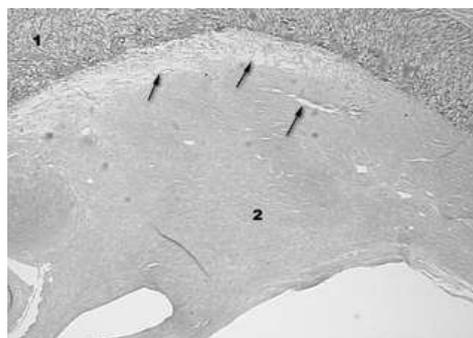


Рисунок 10 — Гистологическое исследование зоны анастомоза, содержащей протез (ПТФЭ) (9 мес.). 1 — материал протеза, 2 — образованная соединительнотканная капсула, стрелками указаны формирующиеся сосуды. Окр. MSB, $\times 100$

При гистологическом исследовании сформированной соединительнотканной капсулы наблюдалось уменьшение ее толщины к 12 месяцам. При этом отмечается длительно сохраняющийся отек стенки сосуда и сохранение минимально выраженной воспалительной реакции в зоне «протез-адвентиция». Также было замечено, что на участках аутоуовен, особенно в местах анастомозов, происходит четкое формирование неоинтимы, причем при использовании глубокой вены неоинтима образуется уже к 3 месяцам, а при использовании подкожной вены — к 6.

По мере удлинения послеоперационного периода прослеживается развитие эластических

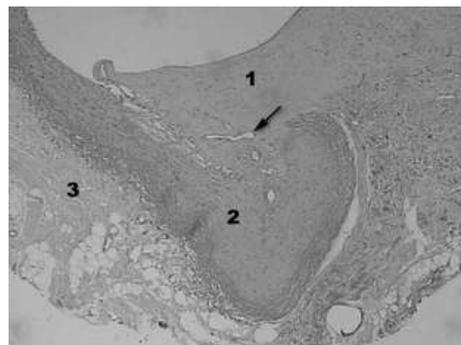


Рисунок 9 — Участок протеза «глубокая вена-артерия». 1 — неоинтима, 2 — медиа, 3 — отек адвентиции. Окр. гематоксилином и эозином, $\times 50$

По мере удлинения послеоперационного периода в капсуле можно проследить формирование щелевидных сосудов (6, 9 мес.) и наличие большого количества vasa vasorum (12 мес.), особенно их скопление вдоль протеза. Наблюдается присутствие небольшого количества фибробластов, появляются единичные эндотелиальные клетки, а также скопления миоцитов (рисунки 10, 11).

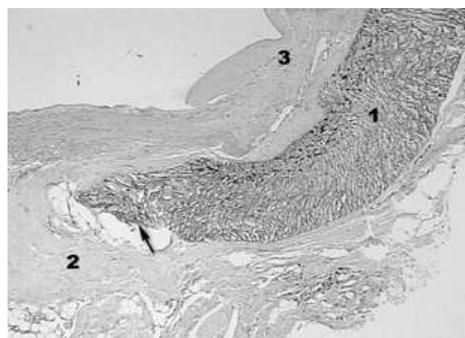


Рисунок 11 — Гистологическое исследование зоны анастомоза, содержащей протез (ПТФЭ) (12 мес.). 1 — материал протеза, 2 — склерозированная адвентиция, 3 — образованная соединительнотканная капсула, стрелкой обозначен грануляционный вал. Окр. гематоксилином и эозином, $\times 50$

мембран и довольно четкая дифференцировка структурных элементов стенки протеза в виде четкого разделения на слои, соответствующие оболочкам артерии, обнаруживаются формирующий эндотелий, а также скопления миоцитов, что говорит о формировании ГМК, происходит постепенная васкуляризация соединительнотканной капсулы и наружной оболочки.

Выводы

1. Артериализация глубокой вены начинается в срок до 3 месяцев с момента включения в артериальный кровоток.

2. Адаптация поверхностной вены к новым гемодинамическим условиям наступает позже,

чем глубокой вены (развитие неоинтимы в срок 6 и 3 месяца соответственно).

3. Несмотря на более интенсивный рост неоинтимы в срок 6 и 9 месяцев по сравнению с артерией, к сроку 12 месяцев глубокая вена отличается меньшей гиперплазией интимы, чем аутоартерия.

4. Глубокая вена нижних конечностей отличается лучшей адаптацией к включению в артериальный кровоток по сравнению с подкожной веной и сопоставима по качеству замещения с аутоартерией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Scales, J. T. Tissue reactions to synthetic materials / J. T. Scales // Proc. R. Soc. Med. — 1953. — Vol. 46. — P.647.
2. Wylie, E. J. Vascular replacement with arterial autografts / E. J. Wylie // Surgery. — 1965. — Vol. 57. — P. 14.

3. Right gastroepiploic artery for revascularization of the right coronary territory in off-pump total arterial revascularization: strategies to improve patency / K. B. Kim [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 81(6). — P. 2135–2141.

4. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis / D. E. Szilagyi [et al.] // Ann. Surg. — 1973. — Vol. 178. — P. 232.

5. Crural artery bypass with the autogenous greater saphenous vein / H. Van Damme [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2003. — Vol. 26(6). — P. 635–642.

6. Leather, R. P. Infrapopliteal bypass for limb salvage: increased patency and utilization of the saphenous vein, used «in situ» / R. P. Leather, D. M. Shah, A. M. Karmody // Surgery. — 1981. — Vol. 90. — P. 1000.

7. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature / P. Klinkert [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2004. — Vol. 27(4). — P. 357–362.

8. Interspecies healing of porous arterial prostheses. Observations, 1960–1974 / L. R. Suvage [et al.] // Arch.Surg. — 1974. — Vol. 109. — P.698.

9. Kassab, G. S. Biomechanical Considerations in the Design of Graft: The Homeostasis Hypothesis / G. S. Kassab, J. A. Navia // Annu. Rev. Biomed. Eng. 2006. — Vol. 242. — P. 19.

Поступила 03.10.2011

УДК 616.211/.232-036.87-074:577.121.7

СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Т. С. Петренко, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ состояния свободнорадикального окисления в крови 80 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. Обнаружено более низкое, по сравнению со здоровыми лицами, содержание гептан-растворимых первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и СТ) на фоне повышения концентрации ОШ в гептановой фазе, а также параметров фосфолипเปอร์оксидации (ДК, СТ и ОШ в изопропанольных экстрактах). Одновременно повышался уровень внутриклеточных (каталаза), но снижалось содержание плазменных (церулоплазмин) ферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

FREE-RADICAL OXIDATION IN PATIENTS WITH RECURRENT INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

T. S. Petrenko, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The state of free-radical oxidation in the blood of 80 patients with recurrent infections of the upper respiratory tract has been analyzed. The analysis revealed the increased content of primary and intermediate heptane-soluble products of lipid peroxidation (DC, AT) caused by the increased concentration of Schiff bases at heptane phase as well as the increase in the phospholipoperoxidation parameters (DC, AT and SB in isopropanole extracts). The level of erythrocytes (catalyses) activity increased as well, yet the content of ceruloplasmin plasma in the patients was lower in comparison with that in healthy persons.

Key words: free-radical oxidation, recurrent infections of the upper respiratory tract.

Введение

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (РИВДП) являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. В последние десять лет их число возросло почти в 3 раза, при этом наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты рецидивирующих и хронических форм [1–4]. Од-

ной из причин частых рецидивов данных заболеваний может быть нарушение способности организма к формированию адекватного ответа на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и инфекционных агентов [1, 2, 5].

Известно, что любой воспалительный процесс приводит к интенсификации свободнорадикальных реакций, обеспечивающих адаптацион-

но-компенсаторный ответ организма [2, 6, 7, 8]. Процессы свободнорадикального окисления (СРО) индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), способствуя обновлению фосфолипидов, регулируют проницаемость клеточных мембран, активацию ряда мембранных белков, иммуноглобулинов, а также ферментов, контролирующих переключение метаболических путей и синтез макроэргических соединений в клетке [1, 5, 6]. Характер и интенсивность изменения различных интермедиатов ПОЛ при патологических процессах значительно варьируют и могут предопределять особенности их клинических проявлений [5, 6, 8]. Это обуславливает интерес исследователей к оценке закономерностей изменения компонентов системы свободнорадикального окисления с целью разработки лабораторных критериев мониторинга и прогноза течения заболеваний [1, 2, 5, 6, 8]. Имеющиеся данные о характере изменений параметров СРО при хронических рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей противоречивы и получены преимущественно при обследовании детского контингента [1, 2]. Практически отсутствуют работы по оценке содержания различных интермедиатов СРО в плазме и эритроцитах пациентов в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Цель работы

Комплексный анализ состояния системы свободнорадикального окисления у больных с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.

Материалы и методы

В исследование включены 80 пациентов (33 мужчины и 47 женщин в возрасте от 18 до 48 лет) с часто рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (РИВДП) в период ремиссии, из них 27 пациентов с хроническим ларингитом, 13 пациентов с риносинуситом, 24 — с рецидивирующим фарингитом (частота обострений 4–6 раз в год) и 16 пациентов с рецидивирующим тонзиллитом (частота обострений 6–12 раз в год). Из исследования исключали пациентов с обострением хронических сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией. Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, которую получали утром натощак путем венопункции в пробирку с гепарином (из расчета 10 ЕД гепарина на 1 мл крови). Полученный материал немедленно доставляли в лабораторию. Между взятием материала и началом работы с образцами проходило не более 2 часов. Кровь центрифугировали 15 минут при 1500 об./мин (500 g) для осаждения клеточных элементов. Плазму отбирали для определения в ней продуктов ПОЛ и церулоплазмينا (ЦП). Для подготовки эритроцитов к исследованию производили их трехкратное отмывание изотоническим раствором хлорида натрия (соотношение 1:10), затем отмывтый осадок эритроцитов использовали для дальнейшего анализа.

В полученном материале (плазма, эритроциты) оценивали содержание первичных (диеновые конъюгаты — ДК), промежуточных (сопряженные триены — СТ) и конечных (основания Шиффа — ОШ) продуктов липопероксидации спектрофотометрически с отдельным определением в гептановом и изопропанольном экстрактах. Необходимость использования 2 фаз вызвана особенностями экстрагирования: в гептане экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды, которые являются важнейшими субстратами ПОЛ [10]. Содержание продуктов ПОЛ рассчитывали по отношению E232/E220 (ДК), E278/E220 (СТ), E400/E220 (ОШ), результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) [10]. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по содержанию церулоплазмينا в плазме крови [7], активности каталазы [11] и супероксиддисмутазы [12] в эритроцитах.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.0. (StatSoft, USA). С учетом результатов проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерий Манн-Уитни. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25–75 %). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения параметров свободнорадикального окисления у пациентов с РИВДП представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание продуктов системы ПОЛ/АОЗ у пациентов с РИВДП

Наименование показателя, ед. измерения	Доноры, n = 60	Больные РИВДП, n = 80
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)		
ДК плазмы, е.и.о.	0,631 (0,573–0,703)	0,571 (0,494–0,692)*
ДК эритроцитов, е.и.о.	0,573 (0,508–0,668)	0,560 (0,463–0,693)
СТ плазмы, е.и.о.	0,382 (0,333–0,478)	0,196 (0,133–0,337)*
СТ эритроцитов, е.и.о.	0,408 (0,343–0,468)	0,275 (0,190–0,378)*
ОШ плазмы, е.и.о.	0,021 (0,014–0,031)	0,041 (0,031–0,058)*
ОШ эритроцитов, е.и.о.	0,023 (0,012–0,033)	0,033 (0,017–0,053)*

Окончание таблицы 1

Наименование показателя, ед. измерения	Доноры, n = 60	Больные РИВДП, n = 80
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)		
ДК плазмы, е.и.о.	0,669 (0,610–0,736)	0,836 (0,668–0,984)*
ДК эритроцитов, е.и.о.	0,655 (0,556–0,717)	0,659 (0,545–0,833)
СТ плазмы, е.и.о.	0,430 (0,403–0,499)	0,575 (0,461–0,670)*
СТ эритроцитов, е.и.о.	0,354 (0,304–0,422)	0,361 (0,237–0,481)
ОШ плазмы, е.и.о.	0,026 (0,015–0,036)	0,061 (0,036–0,084)*
ОШ эритроцитов, е.и.о.	0,022 (0,014–0,030)	0,059 (0,039–0,071)*
Показатели антиоксидантной защиты		
Церулоплазмин в плазме, мг/л	231,0 (213,8–245,2)	213,0 (188,0–230,0)*
Супероксиддисмутазы эритроцитов, ед. акт.	21,3 (20,9–23,8)	24,5 (15,6–35,7)
Каталаза эритроцитов, мкат/л	15,9 (11,6–19,9)	29,6 (26,1–44,4)*

* Отмечены значимые различия ($p < 0,05$) относительно группы доноров

Как видно из таблицы 1, в группе больных РИВДП в период ремиссии заболевания параметры прооксидантно/антиоксидантной системы отличались от аналогичных показателей здоровых лиц. При этом содержание гептан-растворимых первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и СТ) в крови оказалось ниже контрольных значений ($p = 0,015$ и $p = 0,001$ соответственно). В то же время содержание конечных продуктов окисления нейтральных липидов (ОШ гептановой фазы), а также первичных, промежуточных и конечных интермедиатов окисления фосфолипидов (ДК, СТ и ОШ изопропанольной фазы), напротив, повышалось относительно здоровых лиц ($p < 0,0001–0,02$). Следует отметить, что вектор изменения содержания интермедиатов ПОЛ в плазме и эритроцитах больных был одинаковым, однако значимые различия показателей липопероксидации у пациентов с РИВДП по сравнению со здоровыми лицами обнаруживались в ряде случаев только при исследовании плазмы крови, но не эритроцитов. Так, содержание гептан-растворимых первичных продуктов (ДК), а также изопропанол-растворимых первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и СТ) в эритроцитах обследованных больных было сопоставимо с группой доноров, а в плазме — значимо отличалось (таблица 1). Эти данные подтверждают преимущество использования именно плазмы крови в качестве биоматериала для оценки процессов СРО у пациентов с РИВДП, о чем указывалось нами и ранее [9].

При анализе показателей антиоксидантной защиты выявлена более высокая активность каталазы эритроцитов у пациентов с РИВДП относительно здоровых лиц ($p = 0,001$), тогда как уровень церулоплазмينا в плазме оказался ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,003$) (таблица 1).

Наглядное представление о характере изменения различных продуктов СРО у пациен-

тов с РИВДП дает рисунок 1, на котором видно, что среди параметров ПОЛ в максимальной степени повышалось содержание ОШ в изопропанольной фазе плазмы и эритроцитов — 236 и 268 % соответственно, в меньшей степени — в гептановой фазе — 194 и 144 % ($\chi^2 = 5,96$, $p = 0,015$ и $\chi^2 = 11,5$, $p < 0,001$). При этом в изопропанольной фазе выше была окисленность эритроцитов, а в гептановой — плазмы крови ($\chi^2 = 5,96$, $p = 0,015$ и $\chi^2 = 11,5$, $p < 0,001$).

Проведенные исследования продемонстрировали неоднозначные изменения параметров про-/антиоксидантной системы у пациентов с РИВДП в период ремиссии заболевания. Полученные данные противоречат результатам ряда исследователей, которыми обнаружена активация ПОЛ при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей независимо от стадии заболевания, различающаяся лишь по степени повышения [1, 5]. Возможно, такие особенности СРО у пациентов нами выявлены благодаря комплексному анализу различных интермедиатов ПОЛ и использованию в качестве биологического материала как плазмы, так и эритроцитов. Из представленных выше результатов отчетливо видно, что результат исследования в значительной мере определяется тестируемым параметром ПОЛ и биологическим материалом.

Известно, что процессы свободнорадикального окисления являются необходимым компонентом полноценных адаптационных реакций [3, 4]. Поэтому мы предположили, что по мере увеличения продолжительности хронического процесса изменения параметров ПОЛ у пациентов с РИВДП будут менее выраженными вследствие постепенного истощения компенсаторных возможностей организма. Однако нами не было обнаружено значимых различий по характеру изменений системы ПОЛ/АОЗ у пациентов с длительностью заболевания до 2 лет ($n = 32$) и свыше 2 лет ($n = 48$) (данные не приведены).

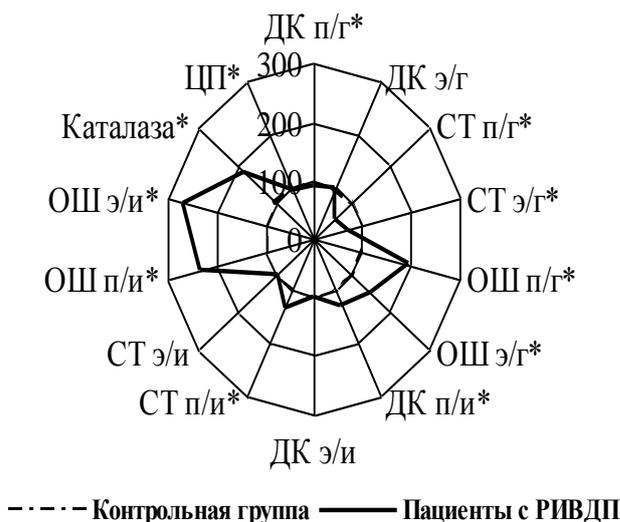


Рисунок 1 — Степень изменения параметров системы ПОЛ/АОЗ у пациентов с РИВДП по сравнению со здоровыми лицами

Примечание: на диаграмме представлены относительные изменения показателей у пациентов с РИВДП по сравнению со значениями здоровых лиц, принятыми за 100 %. Условные обозначения: п — показатель плазмы; э — показатель эритроцитов; г, и — показатели гептановой и изопропанольной фаз соответственно, * различия статистически значимы при $p < 0,05$

По данным литературных источников, важным фактором развития рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей является наличие на слизистой оболочке носоглотки *S. aureus*, носительство которого в клинически значимых титрах отмечается у 20–30 % взрослых пациентов [10, 12]. В наших исследованиях *S. aureus* в титре 10^5 КОЕ/мл (10^4 – 10^6 КОЕ/мл) обнаруживался у 16 из 80 пациентов (20 %), что совпадает с результатами других авторов [10, 11, 13]. Следует отметить, что у этих больных выявлялось бо-

лее низкое относительно остальных пациентов содержание вторичных изопропанол-экстрагируемых продуктов ПОЛ (СТ фосфолипидов) в плазме (0,563 и 0,597 соответственно, $p = 0,033$) и эритроцитах (0,294 и 0,326 соответственно, $p = 0,020$) (рисунок 2). Возможно, это обусловлено усугублением разбалансированности системы ПОЛ/АОЗ либо нарушением процессов утилизации продуктов цепных превращений гидроперекисей липидов в организме при постоянной персистенции инфекционного агента.

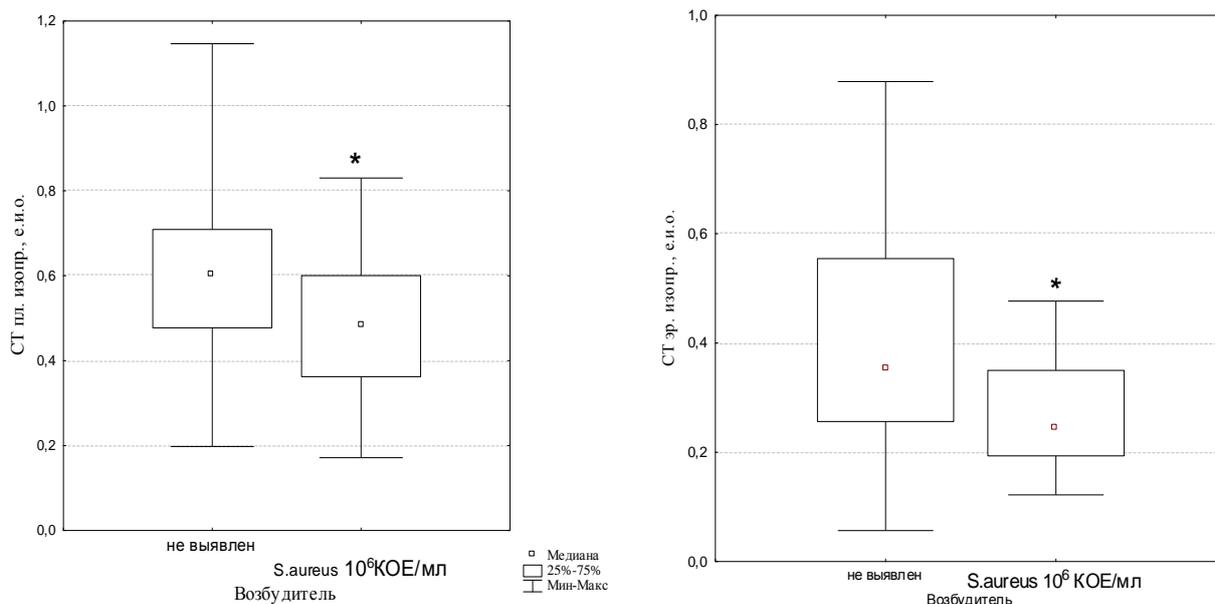


Рисунок 2 — Показатели ПОЛ у пациентов с РИВДП в зависимости от выявления *S. aureus*. Примечание: * различия между группами пациентов статистически значимы

Таким образом, комплексный характер проведенного нами исследования, включающего оценку перекисидации нейтральных липидов и фосфолипидов плазмы и эритроцитов, а также состояния антиоксидантной защиты, позволил выявить разнонаправленные изменения показателей свободно-радикального окисления в крови пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, обследованных в период ремиссии заболевания. Это может быть свидетельством дисбаланса кислород-зависимых обменных процессов в организме пациентов, что лежит в основе нарушений реактивности организма и создает условия для хронизации и рецидивирования инфекции. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят выбрать среди параметров СРО наиболее информативные лабораторные тесты для оценки и прогноза течения изученных нами заболеваний.

Выводы

1. У пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, обследованных в период ремиссии заболевания, обнаружено более низкое по сравнению со здоровыми лицами содержание гептан-растворимых первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и СТ) на фоне повышения концентрации ОШ в гептановой фазе, а также параметров фосфолипидперекисидации (ДК, СТ и ОШ в изопропанольных экстрактах). Одновременно повышался уровень внутриклеточных (каталаза), но снижалось содержание плазменных (церулоплазмин) ферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты.

2. В качестве биоматериала для оценки параметров перекисидного окисления липидов у пациентов с РИВДП более информативно использование плазмы крови, чем эритроцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Состояние ПОЛ и антиоксидантной систем в плазме, эритроцитах и слюне детей с патологией органов полости рта, отягощённой дисбиозом кишечника / Г. П. Новожилова [и др.] // [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/167314.htm>. — Дата доступа: 04.03.2008.
2. Нагоев, В. С. Состояние показателей свободно-радикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной / В. С. Нагоев, М. Х. Нагоева // Вестник оториноларингологии. — 2008. — № 5. — С. 36–40.
3. Петрова, Л. Г. Терапия хронических и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей / Л. Г. Петрова, И. В. Сидоренко // Оториноларингология в Беларуси. — 2010. — № 1(01). — С. 80–85.
4. Лопатин, А. С. Хронический риносинусит. Патогенез, диагностика и принципы лечения/клинические рекомендации. — М., 2010.
5. Изменения перекисидного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е. А. Вострикова [и др.] // Пульмонология. — 2006. — № 1. — С. 64–67.
6. Новикова, И. А. Состояние процессов перекисидного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с тяжелой формой герпетической инфекции / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 4. — С. 16–19.
7. Новикова, И. А. Содержание церулоплазмينا в плазме крови при герпетической инфекции тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 3. — С. 124–128.
8. Новикова, И. А. Взаимосвязь степени окисленности плазмы и мембран эритроцитов в условиях активации свободно-радикального окисления / И. А. Новикова, Ю. И. Ярец // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. — 2010. — № 3. — С. 70–74.
9. Новикова, И. А. Параметры липоперекисидации крови и слюны при рецидивирующих заболеваниях верхних дыхательных путей / И. А. Новикова, Т. С. Петренко, И. Д. Шляга // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 1(27). — С. 61–66.
10. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисидного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.
11. Королюк, М. А. Методы определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
12. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.

Поступила 06.10.2011

УДК 616.349-089:616-005

СПОСОБ ВОСТАНОВЛЕНИЯ КРОВОТОКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С НИЗВЕДЕНИЕМ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ

В. С. Крот

Гомельская областная специализированная клиническая больница

Формируя трансплантат из левой половины толстой кишки, необходимо учитывать характер ее кровоснабжения. Важно рационально резецировать нижнюю треть сигмовидной кишки. К некрозу ее приводит пересечение сигмовидных артерий ниже первой сигмовидной артерии или ниже ветвей первой сигмовидной артерии. Это связано с перерывом и сужением анастомозов ниже этого уровня. Для создания хорошо кровоснабжаемой и достаточной по длине низводимой петли сигмовидной кишки при ее низведении необходимо выполнить реваскуляризацию левого фланга толстой кишки за счет пересадки нижней брыжеечной артерии с площадкой аорты на общую подвздошную артерию. Предложенный метод реваскуляризации позволит полностью устранить такое тяжелое осложнение при низведении сигмовидной кишки, как некроз низводимой петли.

Ключевые слова: реваскуляризация сигмовидной кишки, некроз сигмовидной кишки, нижняя брыжеечная артерия.

BLOOD FLOW REESTABLISHMENT IN OPERATIONS WITH LOWERING OF SIGMOID INTESTINE

V. S. Krot

Gomel Regional Specialized Clinical Hospital

To form a transplant from the left part of the large intestine, it is necessary to take into consideration the character of its blood flow. It is very important to resect the lower one-third of the sigmoid intestine efficiently. The intersection of sigmoid arteries lower the first sigmoid artery and lower the branches of the first sigmoid artery leads to its necrosis. It is connected with the break and constriction of the anastomoses that are lower that level. To furnish a well circulated and adequate in its length lowering loop of sigmoid intestine it is necessary to perform revascularization of the left part of the large intestine at the account of the transplantation of lower mesenteric artery with aorta on the general iliac artery. The proposed method of revascularization will make it possible to eliminate such severe complication in the lowering of sigmoid intestine as necrosis of intestinal loop.

Key words: revascularization of sigmoid intestine, necrosis of sigmoid intestine, lower mesenteric artery.

Основным и наиболее тяжелым осложнением при низведении сигмовидной кишки без пересечения нижней брыжеечной артерии и при низведении всей левой половины ободочной кишки с пересечением нижней брыжеечной артерии является некроз низводимой петли [2, 3, 4, 5]. Мы провели исследование для выяснения морфологических причин нарушения кровоснабжения без пересечения и с пересечением нижней брыжеечной артерии.[1].

Цель исследования

Разработка метода формирования жизнеспособного трансплантата из сигмовидной кишки при операциях с ее низведением.

Задачи исследования

1. Определить возможность низведения сигмовидной кишки с пересечением и без пересечения нижней брыжеечной артерии.
2. Определить возможность пересадки нижней брыжеечной артерии на общую подвздошную артерию.
3. Выбрать оптимальный тип анастомоза между нижней брыжеечной артерией и общей подвздошной артерией.
4. Предложить альтернативный способ пересадки нижней брыжеечной артерии.

Объектом исследования стали препараты левой половины толстой кишки. Забор материала производили с сохранением нижней брыжеечной артерии, которую отсекали непосредственно у стенки аорты, ее ветвей и левой половины толстой кишки и прямой кишки.

Результаты и обсуждение

Анастомозы между ветвями нижней брыжеечной артерии имеют значение при образовании трансплантатов из левой половины толстой кишки, поскольку они формируют краевой сосуд. На нашем материале анастомоз между левой ободочной и средней ободочной артериями (дуга Риолана) в подавляющем большинстве случаев был хорошо выражен. Наиболее тонкий диаметр дуги Риолана был

равен 0,7 мм. Такой анастомоз встретился на одном препарате (2 %). На остальных препаратах ее диаметр составил от 1,2 до 3,2 мм, в среднем — $1,7 \pm 0,5$ мм. Полного перерыва дуги мы не обнаружили. Анастомоз 1,2–1,5 мм выявлен в 40 % случаев, 1,2–1,3 мм — в 24 %. Анастомоз в диаметре 1,2–1,3 мм не может обеспечить кровоснабжение левой половины толстой кишки при перевязке нижней брыжеечной артерии.

Диаметр краевого сосуда между левой ободочной и первой сигмовидной артерией колебался от 0,5 до 1,8 мм и в среднем составил $1,3 \pm 0,3$ мм. В одном случае он был равен 0,5 мм (2 %), что может сказаться отрицательно на судьбе трансплантата. Перерыва анастомоза мы не обнаружили.

Анастомоз между первой и второй сигмовидными артериями сужен до 0,8 мм в 2 % и до 1 мм в 10 % случаев. Сужение анастомоза до 0,5–1 мм в диаметре в сочетании с суженной дугой Риолана может создать проблемы в кровоснабжении трансплантата из левой половины толстой кишки.

Аркадный анастомоз между второй и третьей сигмовидными артериями оказался прерванным в 16 % случаев. В целом перерыв и сужение до 0,1–0,6 мм составили 34 % в общей группе. На остальных препаратах этот анастомоз в диаметре был равен $0,9 \pm 0,3$ мм. Кроме этого анастомозы 0,7 мм выявлены еще в 10 % случаев. Как видим, чем ниже сосуд располагается в брыжейке сигмовидной кишки, тем чаще между ними встречаются прерванные и суженные анастомозы.

Сосудистая аркада между третьей и четвертой сигмовидными артериями оказалась прерванной в 72 % (16 препаратов из 22 имеющих 4 сигмовидные артерии), а в остальных случаях диаметр не превышал 0,8 мм, что недостаточно для обеспечения кровоснабжения при низведении сигмовидной кишки.

Что касается анастомоза между 4 и 5 сиг-

мовидными артериями (7 препаратов), то его удалось обнаружить только в 3 случаях. Диаметр составлял до 0,8 мм.

Перерывов анастомозов при двух сигмовидных артериях нет. Проблемы с кровоснабжением может создать дуга Риолана при перерыве нижней брыжеечной артерии. Трансплантат при пересечении второй сигмовидной артерии будет кровоснабжаться за счет выраженного краевого сосуда.

Таким образом, при низведении сигмовидной кишки с пересечением нижней брыжеечной артерии кровоснабжение низводимой кишки осуществляется за счет дуги Риолана, которая может быть недостаточного диаметра в 24 % случаев. Помимо этого в 6 % (3 препарата) соустье между левой ободочной артерией и первой сигмовидной не превышает 0,9 мм. Анастомозы между ветвями первой и второй сигмовидными артериями при пересечении их

магистральных стволов могут оказаться несостоятельными в 8 % (4 препарата, диаметр не превышает 0,8 мм). В 44 % (22 препарата) диаметр анастомоза между второй и третьей сигмовидной артерией не превышал 0,7 мм. Из 22 случаев в 16 анастомоз между третьей и четвертой сигмовидной артерией отсутствовал. Четвертая и пятая сигмовидная артерия имели анастомоз в 3 случаях из 7, а если он и был, то очень узким.

Следует отметить, что сочетание недостаточных аркадных анастомозов в двух уровнях в случае с четырьмя сигмовидными артериями выявлено 13 раз (из 22 препаратов). В трех уровнях при наличии пяти сигмовидных артерий анастомозы несостоятельны в нашем материале на 6 препаратах из 7, а в одном — отсутствовали вообще.

Сужение или перерыв краевого сосуда по всему левому флангу встретилось 1 раз (рисунок 1).

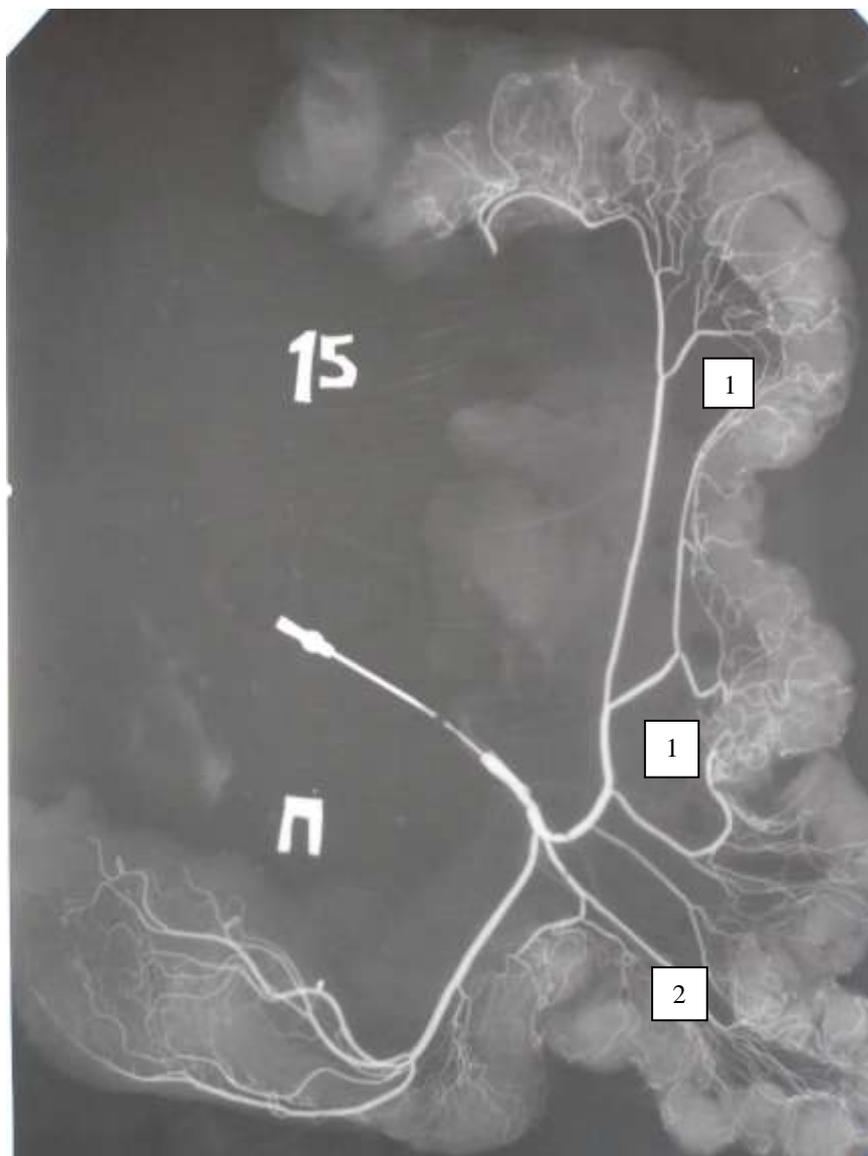


Рисунок 1 — Рентгеновазограмма нижней брыжеечной артерии.

Краевой сосуд по всему левому флангу резко сужен или прерван.**1 — краевой сосуд сужен; 2 — краевой сосуд прерван**

Из приведенных выше данных вытекает закономерность: чем ниже в брыжейке расположены сигмовидные артерии, тем большее количество анастомозов между ними прервано или сужено. Как правило, это артерии, кровоснабжающие дистальную и частично среднюю треть сигмовидной кишки. Во избежание ишемии низведенной на промежность петли сигмовидной кишки этот ее участок подлежит резекции.

При операциях на левой половине ободочной кишки и на прямой кишке применяют различные уровни резекции с низведением соответствующего отдела толстой кишки на промежность. Чаще всего низведению на промежность подлежит сигмовидная кишка. Для обеспечения адекватного кровоснабжения сигмовидной кишки верхняя прямокишечная артерия пересекается выше точки Зудека. Согласно полученным нами данным, точка Зудека может смещаться на порядок или даже больше при отсутствии краевого сосуда в нижней трети сигмовидной кишки. Кроме того, из-за истонченных или прерванных анастомозов в средней и нижней трети сигмовидной кишки велика вероятность некроза этой ее части. Многие авторы исследований предлагают при брюшно-анальной резекции пересекать нижнюю брыжечную артерию ниже первой сигмовидной артерии, тогда сигмовидная кишка питается за счет краевого сосуда, который также может быть истонченным или прерванным. Более того, для расправления угла сигмовидной кишки предлагают пересекать нижние ветви первой сигмовидной артерии, однако по результатам нашего исследования анастомозы между ними не всегда состоятельны. Без выпрямления сигмовидной кишки низведение ее на промежность невозможно. Мы изучили длину петли сигмовидной кишки при пересечении артерий сигмовидной кишки. Нами выполнено низведение сигмовидной кишки на препаратах левой половины толстой кишки с целью изучения длины петли, получаемой при пересечении нижней брыжечной артерии на разных уровнях, или пересечения соответствующих сигмовидных артерий.

Наибольшую длину петли получали после пересечения нижней брыжечной артерии ниже первой сигмовидной артерии. Чем выше пересекается главный ствол, тем больший сегмент кишки должен питаться краевым сосудом.

Самую длинную петлю можно получить, если выпрямить сигмовидную кишку по оси ее брыжейки. Длинная ось брыжейки располагается на разных уровнях и зависит от расположения сосудов в брыжейке сигмовидной кишки. Так, на нашем материале длинная ось брыжейки сигмовидной кишки проходила, в боль-

шинстве случаев (35), по линии между первой и второй сигмовидными артериями. Расправление длинной петли сигмовидной кишки при ее низведении заманчиво, но это приведет к ишемии низводимой петли. Так, расправление длинной петли по линии между первой и второй сигмовидными артериями (70 %) приводит к тому, что участок сигмовидной кишки ниже зоны пересечения брыжейки будет питаться за счет краевого сосуда:

1) полное отсутствие анастомоза между второй и третьей сигмовидными артериями — 16 %;

2) полное отсутствие анастомоза между третьей и четвертой сигмовидными артериями — 72 %.

Мы считаем, что если диаметр краевого сосуда меньше 1,0 мм, то будет ишемия низводимой петли, соответствующая уменьшению диаметра краевого сосуда, вплоть до некроза петли кишки. Пересечение одной или двух нижних ветвей сигмовидной артерии, как рекомендуется, тоже грозит ишемией низводимой петли.

Концевые некрозы низводимой петли сигмовидной кишки возникают при сохранении сегмента, кровоснабжаемого 4–5 сигмовидными артериями, в связи с отсутствием анастомозов. Даже при наличии последних длина самих артерий мала, и они могут попасть в зажим во время расправления брыжейки кишки. Сегмент кишки, расположенный ниже точки Зудека, погибает в связи с лигированием средней и нисходящей ветвей последней сигмовидной артерии. Следовательно, нижняя треть сигмовидной кишки подлежит удалению, что значительно уменьшает длину низводимой петли. Таким образом, возникает необходимость в пересечении нижней брыжечной артерии и мобилизации левого фланга ободочной кишки, селезеночного угла.

На уровне мыса пересекали толстую кишку вместе с верхней прямокишечной артерией. Мобилизовали весь левый фланг толстой кишки с пересечением левой половины желудочноободочной связки. Нижняя брыжечная артерия и ее ветви сохранялись. После мобилизации левой половины ободочной кишки без пересечения нижней брыжечной артерии измеряли длину полученной петли без расправления сигмовидной кишки. Исследовались артерии, которые затем пересекались при выпрямлении сигмовидной кишки.

Длина прямой кишки от мыса до анального отверстия с запасом 2–3 см для фиксации кишки к коже промежности равна 18–22 см при условии, что кишка пересекается на уровне мыса (для брюшно-анальной резекции). После расправления сигмовидной кишки петля удлинялась до 17–24 см. Проблемы с низводимой петлей возникают, если сигмовидная киш-

ка имеет 3 и более сосудов.

После пересечения сигмовидной кишки, мобилизации сигмовидной кишки и всего левого фланга можно получить петлю длиной 10–12 см без пересечения сигмовидных сосудов. Следовательно, для получения более длинной петли необходимо пересекать сигмовидные артерии и выпрямлять сигмовидную кишку, а значит, и выполнить резекцию нижней трети сигмовидной кишки.

При резекции ректосигмоидного отдела как самого опасного участка кишки на протяжении 10 см выше мыса необходимую длину петли получить не удалось ни в одном случае. Следовательно, для получения нужной длины петли необходимо пересекать нижнюю брыжеечную артерию. Она забиралась вместе с площадкой аорты.

С целью изучения возможностей реваскуляризации сигмовидной кишки за счет общей подвздошной артерии последнюю выделяли слева. Культю нижней брыжеечной артерии подвели к общей подвздошной артерии и накладывали сосудистый шов. Анастомоз удалось выполнить во всех случаях. После этого опять измеряли длину низводимой петли по отношению к мысу. При пересечении нижней брыжеечной артерии и низведении всего левого фланга без пересечения сигмовидных артерий необходимую длину культи удалось получить во всех случаях. Мы считаем, что при пересечении нижней брыжеечной артерии реваскуляризацию необходимо производить всегда, а забирая ее с площадкой аорты, восстанавливая затем дефект протезом, получаем неоспоримые преимущества при наложении сосудистого соустья с общей подвздошной артерией.

Эксперимент показал, что наиболее подходящим сосудом для реваскуляризации сигмовидной кишки и получения петли достаточной длины с резекцией ее нижней половины является пересадка нижней брыжеечной артерии с площадкой аорты на общую подвздошную артерию. Рассматривали вариант пересадки нижней брыжеечной артерии на нижнюю эпигастральную артерию, но по нашим данным, этот способ возможен менее чем в половине случаев по причине не всегда достаточной длины артерий, некоторых технических сложностей при наложении анастомозов (малый диаметр сосудов) и при явном преимуществе вышеописанного метода (получены приоритетные справки № 20081152, № 20081153).

В условиях эксперимента техника операции низведения сигмовидной кишки с реваскуляризацией за счет общей подвздошной артерии следующая.

Вскрывают брюшную полость, производят ревизию ее органов и оценивают возможность низведения сигмовидной кишки на промеж-

ность с реваскуляризацией за счет общей подвздошной артерии. Производят мобилизацию сигмовидной кишки и левого фланга толстой кишки с пересечением левой половины желудочно-ободочной связки. После мобилизации резецируют прямую кишку в необходимых пределах. Если низведение без пересечения нижней брыжеечной артерии невозможно, ее забирают с площадкой аорты. Низводят весь левый фланг толстой кишки. Культи нижней брыжеечной артерии оказалась на уровне общей подвздошной артерии. Накладывают сосудистый шов. Далее накладывают кишечный анастомоз, резецируя при этом избыток низведенной сигмовидной кишки.

По предложенной методике выполнено 6 операций. Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений. Некроза низведенной петли не было.

Таким образом, лучшим выходом для предупреждения некрозов низводимой петли является резекция половины сигмовидной кишки или сегмента, кровоснабжаемого 4 и 5 сигмовидными артериями. Но эта мера укорачивает низводимую петлю на 10–12 см и низведение без пересечения нижней брыжеечной артерии становится невозможным. Кровоснабжение сигмовидной кишки с пересечением нижней брыжеечной артерии без расправления сигмовидной кишки осуществляется лучше, чем при пересечении сигмовидных артерий, без рассечения нижней брыжеечной артерии. При низведении сигмовидной кишки с пересечением нижней брыжеечной артерии ее кровоснабжение осуществляется через дугу Риолана, при операции без пересечения нижней брыжеечной артерии — по краевому сосуду вдоль сигмовидной кишки, который может быть истонченным или прерванным. При пересечении нижней брыжеечной артерии низведение возможно во всех случаях одновременно с резекцией половины сигмовидной кишки, зоной, которая наиболее опасна. При пересечении нижней брыжеечной артерии длина низводимой петли всегда была избыточной, что давало возможность резецировать половину сигмовидной кишки и сделать операцию более радикальной. Но при операции с пересечением нижней брыжеечной артерии нарушение кровоснабжения в низводимой петле может возникнуть из-за узкой дуги Риолана. Еще хуже, когда суженная дуга Риолана сочетается с суженными анастомозами вдоль нисходящей ободочной и сигмовидной кишки.

Характер кровоснабжения низводимой петли должен находиться под контролем хирурга, который в случае необходимости может прибегнуть к реваскуляризации. Наиболее подходящим сосудом при короткой сигмовидной кишке, на который можно пересадить

нижнюю брыжеечную артерию, является общая подвздошная артерия при условии, что нижняя брыжеечная артерия отсекается с площадкой аорты, что позволяет наложить сосудистый шов без специальной оптики.

Для решения вопроса о необходимости реваскуляризации нужен объективный контроль за состоянием низводимой петли. Для этих целей применяется визуальный контроль, измерение интрамурального давления в стенке кишки, определение степени насыщения кислородом стенки кишки.

Идея реваскуляризации сигмовидной кишки принадлежит М. А. Потахову (1966) и осуществлена профессором В. Н. Чернышёвым с соавт. (1979). Профессоры И. Н. Гришин и К. Н. Тарун пересадили нижнюю брыжеечную артерию в бок наружной подвздошной артерии в 1979 г. В первом случае приходится отключать внутреннюю подвздошную артерию, во втором — пересадка в бок может привести к тромбозу. Профессор А. Ф. Рылюк предложил и осуществил пересадку нижней брыжеечной артерии на конечный отдел верхней брыжеечной артерии, но оказалось, что в 20 % случаев операция не выполнима из-за короткой сигмовидной кишки. Пересадка нижней брыжеечной артерии на общую подвздошную артерию осуществима всегда, длина низводимой петли достаточна даже при резекции половины сигмовидной кишки. Мы предложили и внедрили в клиническую практику метод низведения сигмовидной кишки с реваскуляризацией сигмовидной кишки за счет общей подвздошной артерии.

Операция реваскуляризации сигмовидной кишки за счет пересадки нижней брыжеечной артерии с площадкой аорты на общую подвздошную артерию является альтернативным методом реваскуляризации низведенной сигмовидной кишки, если последней угрожает ишемия.

Выводы

1. В нижней трети сигмовидной кишки анастомозы между сигмовидными артериями прерваны или резко сужены.

2. Кишку к некрозу приводит пересечение сигмовидных артерий ниже первой сигмовидной артерии или ниже ветвей первой сигмовидной артерии. Это связано с перерывом и сужением анастомозов ниже этого уровня.

3. При низведении сигмовидной кишки рационально резецировать нижнюю ее треть из-за наличия прерванных и суженных анастомозов в нижней трети сигмовидной кишки.

4. Пересечение нижней брыжеечной артерии опасно при низведении сигмовидной кишки. В 24 % дуга Риолана истончена до 1–1,3 мм, что недостаточно для адекватного кровоснабжения формируемого трансплантата.

5. Для создания хорошо кровоснабжаемой и достаточной по длине низводимой петли сигмовидной кишки при ее низведении необходимо:

- резецировать нижнюю треть сигмовидной;
- низвести весь левый фланг толстой кишки с пересечением нижней брыжеечной артерии. Артерия забирается с площадкой аорты;
- выполнить реваскуляризацию левого фланга толстой кишки за счет пересадки нижней брыжеечной артерии с площадкой аорты на общую подвздошную артерию.

Дефект стенки аорты закрывают протезом.

6. Предложенный метод реваскуляризации позволит полностью устранить такое тяжелое осложнение при низведении сигмовидной кишки, как некроз низводимой петли.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крот, В. С. Причины некрозов при операциях с низведением сигмовидной кишки / В. С. Крот, А. Ф. Рылюк // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 2. — С. 55–60.
2. Дистальный край резекции в хирургии рака прямой кишки / Г. И. Воробьев [и др.] // Анналы хир. — 2001. — № 4. — С. 22–26.
3. Rectal cancer surgery in the elderly: a multivariate analysis of outcome risk factors / A. Bufalari [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 93. — P. 173–180.
4. Prediction of Langenbecks Arch Surg / A. G. Heriot [et al.] // Postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. — 2007. — Vol. 49. — P. 816–824.
5. Fazio, V. W. Colonic «coloplasty»: novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis / V. W. Fazio, C. R. Mantyh, T. L. Hull // Dis. Colon. Rectum. — 2000. — Vol. 43. — P. 1448–145.

Поступила 21.09.2011

УДК 616.155.34-074

ОБРАЗОВАНИЕ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ СЕТЕЙ НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Н. В. Гусакова, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В культуральных исследованиях *in vitro* оценивали способность нейтрофилов крови здоровых лиц к образованию экстрацеллюлярных сетей в ответ на индукцию *S. aureus* или его растворимыми продуктами. Выявлена наиболее высокая активность живой культуры *S. aureus* (минимальная эффективная концентрация 10^7 КОЕ/мл) относительно других индукторов и определены оптимальные режимы инкубации — 150 минут при 37 °С.

Ключевые слова: нейтрофильные экстрацеллюлярные сети, нейтрофилы.

FORMATION OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN PERIPHERAL BLOOD

N. V. Gusakova, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The cultural in vitro studies evaluated the ability of neutrophils to form extracellular traps in response to *S. aureus* induction or caused by its soluble factors in healthy individuals. The living culture of *S. aureus* (minimal effective concentration 10^7 CFU/ml) was revealed to be the most active in comparison with the other inducers. The optimal mode of incubation was 150 minutes at a temperature of 37 °C.

Key words: neutrophil extracellular traps, neutrophils.

Введение

Нейтрофильные гранулоциты для реализации своего антимикробного потенциала используют широкий набор факторов бактерицидности, наиболее изученными из которых являются гидролитические ферменты гранул, активные продукты кислорода и азота [1, 2]. В 2004 году учеными Института инфекционной биологии им. Макса Планка (Берлин, Германия) описан еще один механизм осуществления антимикробной функции нейтрофилов — формирование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (НЭС) [3, 4]. Этим термином определяют способность нейтрофилов в ответ на микробные (*S. aureus*, *E. coli*, *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *S. flexneri*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *B. anthracis*) и немикробные (тромбоцитарные TLR4, липополисахарид, форболмиристилацетат, ИЛ-8) стимулы формировать экстрацеллюлярные сетеподобные структуры, состоящие из ДНК и гидролитических ферментов (нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, протеиназа 3, катепсин G и др.) и обладающие бактерицидными свойствами [4, 5].

Процесс образования НЭС начинается с активации НАДФ — оксидазы, которая, в свою очередь, способствует выделению из азурофильных гранул и перемещению к ядру клетки нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, приводящих к повреждению ядерных гистонов и деконденсации хроматина. В дальнейшем ядерная мембрана разрушается и клетка быстро выбрасывает высокоактивную смесь наружу, образуя своеобразную сеть, в которую в последующем попадают бактерии [6].

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что образование экстрацеллюлярных сетей в ответ на стимуляцию нейтрофилов начинает проявляться после 2-часовой инкубации [7]. Это дает основание предполагать, что в условиях организма формирование НЭС обеспечивает киллинг микробов в случае неэффективного фагоцитоза.

Преимуществами НЭС как механизма бактерицидности является создание дополнительного физического барьера, препятствующего распространению патогенов (особенно являющихся слишком крупными для фагоцитоза), а также минимальные повреждения окружающих тканей [3].

Для изучения способности нейтрофилов к образованию экстрацеллюлярных сетей, как правило, используется краткосрочное культивирование нейтрофилов, выделенных на градиенте плотности, со стимулятором с последующей визуализацией образовавшихся структур путем микроскопии [4, 8]. Однако методологические подходы количественного определения НЭС для внедрения в клиническую практику в настоящее время не отработаны.

Цель работы

Разработка оптимальной клеточной модели для изучения способности нейтрофилов крови к формированию экстрацеллюлярных сетей.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили лейкоциты периферической венозной крови 27 практически здоровых лиц в возрасте 19–45 лет. Лейкоциты получали путем отстаивания гепаринизированной крови (10 Ед / мл) в течение 45 минут при 37 °C, отбирали нижний слой плазмы с лейкоцитарной пленкой, количество нейтрофилов в суспензии доводили до концентрации 5×10^6 клеток / мл путем разведения необходимым количеством 0,9 % раствором NaCl. Жизнеспособность клеток по тесту исключения трипанового синего составляла не менее 95 %.

Формирование экстрацеллюлярных сетей нейтрофилами оценивали методом люминесцентной микроскопии с использованием красителя акридинового оранжевого, избирательно окрашивающего нуклеиновые кислоты. Для индукции образования НЭС использовали живую либо инактивированную (нагревание до 60 °C в течение 1 часа) суточную культуру *S. aureus* (ATCC 25923) в различных концентрациях (10^4 – 10^9 КОЕ / мл), а в ряде исследований — растворимые продукты *S. aureus*. Выбор *S. aureus* в качестве стимулятора обусловлен универсальностью его применения в лабораторной практике для оценки различных проявлений функциональных свойств нейтрофилов (фагоцитоза, кислород-продуцирующей функции и др.) [9]. Количество микроорганизмов в суспензии контролировали по стандарту мутности по шкале McFarland. Для получения растворимых продуктов предварительно переносили одну полную стандартную бактериальную петлю суточной культуры *S. aureus* в 100 мл питательной среды RPMI-1640. Микробную взвесь

инкубировали 24 часа при 37 °С, центрифугировали при 1000 g в течение 30 минут, надосадочную жидкость отбирали, пропускали через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и хранили до использования при — 20 °С.

Лейкоцитарную суспензию инкубировали с равным объемом стимулятора в течение 30–180 минут при 37 °С, затем центрифугировали 5 минут при 250 g, из осадка готовили мазки, высушивали, фиксировали 96° этиловым спиртом и окрашивали 0,04 % водным раствором акридинового оранжевого в течение 2 минут в темноте. Контролем служили клетки, инкубируемые в тех же условиях без стимулятора.

Учет проводили с помощью люминесцентного микроскопа ZEISS Axio Star plus HBO 50/AC (увеличение ×1000, фильтр возбуждения — 490 нм, фильтр эмиссии — 520 нм). Ядра нейтрофилов флуоресцировали ярко-зеленым

цветом, нейтрофильные ловушки были представлены тонкими свободнолежащими ярко-зелеными нитями, занимающими пространство, в 2–3 раза превосходящее диаметр неизмененного нейтрофила. Учитывали четко дифференцируемые нейтрофильные экстрацеллюлярные сети, сосчитанные на 100 нейтрофилов.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического W-критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

Результаты и обсуждение

Формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей в зависимости от времени культивирования и концентрации живого *S. aureus* представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Количество НЭС (%) при стимуляции живой суспензией *S. aureus* (n = 27)

Время инкубации, мин	Концентрация <i>S. aureus</i> , КОЕ/мл						
	0 (контроль)	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹
0	5 (5; 7)	4,5 (4; 6)	4 (4; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	4,5 (4; 5)	5 (4; 6)
30	5 (3; 6)	5 (3; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 5)	5 (4; 5)	4,5 (4; 5)	5 (5; 6)
60	5 (5; 7)	4,5 (3; 6)	5 (3; 6)	5 (3; 6)	5 (4; 6)	4 (4; 5)	5 (5; 6)
90	4 (3; 5)	4,5 (4; 6)	4 (3; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	5 (4; 5)	4,5 (4; 5)
120	5 (5; 6)	4,5 (4; 6)	5 (4; 5)	5 (3; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 5)	5 (4; 6)
150	5 (4; 7)	5 (3; 6)	5 (3; 6)	5 (4; 6)	14 (13; 17)*	15 (14; 18)*	15 (14; 17)*
180	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	15 (13; 18)*	15 (15; 18)*	16 (14; 18)*

* Различия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1, в препаратах лейкоцитов крови здоровых лиц определяются в низком количестве экстрацеллюлярные сети (перцентильный размах 5–7). Культивирование нейтрофилов в условиях без добавления стимулятора в течение от 30 до 180 минут не приводило к увеличению их способности к образованию экстрацеллюлярных сетей. При внесении в культуру клеток суспензии живого *S. aureus* наблюдался значимый прирост количества НЭС, однако только на 150 минуте инкубации ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). При этом минимальная эффективная концентрация живого *S. aureus* как стимулятора НЭС составила 10⁷ КОЕ/мл ($p < 0,05$ относительно контроля). Повышение концентрации микробных тел до 10⁹ КОЕ/мл, как и увеличение времени инкубации более 150 минут, не приводило к дальнейшему приросту количества НЭС.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, продемонстрировавших максимум образования экстрацеллюлярных сетей в культуре нейтрофилов периферической крови на 150 минуте инкубации [7]. Авторы

предполагают, что это время необходимо для выхода из азурофильных гранул и перемещения к ядру клетки нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, приводящих к повреждению ядерных гистонов и деконденсации хроматина.

Известно, что способность живых и инактивированных микробных частиц индуцировать функциональную активность нейтрофилов различается [10]. В значительной степени это объясняется инактивацией при нагревании термолабильных факторов патогенности *S. aureus* и более слабым стимулирующим эффектом на функциональную активность нейтрофилов сохраняющихся термостабильных компонентов (тейхоевые и липтейхоевые кислоты, энтеротоксины А, В, С, D, Е, экзотоксин TSST-1, эксфолиатин А) [2, 11, 12].

В наших исследованиях применение в качестве стимулятора взвеси инактивированного *S. aureus* оказывало значимый эффект на формирование НЭС в тех же концентрациях и временных интервалах, что и живые микроорганизмы, однако степень стимуляции была менее выраженной (таблица 2).

Удобным для лабораторной практики является использование в качестве стимулятора функциональных свойств нейтрофилов вместо микроорганизмов их растворимых продуктов. Показано, что секреторные продукты стафилококков представляют собой комплекс высокоактивных веществ, которые в экспериментах *in vitro* повышают экспрессию рецепторов к С3-компоненту комплемента на нейтрофилах, ге-

нерируют продукцию ими ФНО α и ИЛ-1 β , ИЛ-8, кислородных радикалов [2, 10].

В проведенных нами исследованиях, с использованием в качестве стимулятора растворимых продуктов *S. aureus*, обнаруживалось значимое увеличение количества НЭС в сравнении с контролем ($p < 0,05$) на 150 минуте инкубации (таблица 3).

Таблица 2 — Количество НЭС (%) при стимуляции клеток инактивированным *S. aureus* (n = 27)

Время инкубации, мин	Концентрация <i>S. aureus</i> , КОЕ/мл				
	0 (контроль)	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹
120	5 (5; 6)	4 (3; 6)	4,5 (3; 5)	4 (3; 5)	5 (5; 8)
150	5 (4; 7)	5 (4; 6)	6 (5; 7)*	7 (5; 8)*	6,5 (6; 8)*
180	5 (4; 6)	5 (5; 6)	6 (5; 7)*	6 (5; 7)*	7 (6; 9)*

* Различия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0,05$

Таблица 3 — Формирование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей под влиянием растворимых продуктов *S. aureus* (n = 27)

Время инкубации, мин	0 (контроль)	Растворимые продукты <i>S. aureus</i>
120	5 (5; 6)	5 (4; 5)
150	5 (4; 7)	10 (9; 12)*
180	5 (4; 6)	9,5 (8; 12)*

* Различия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0,05$

При этом по выраженности эффекта растворимые продукты *S. aureus* занимали промежуточное положение между живой и инактивированной культурой микроорганизмов (рисунок 1). Максималь-

ный стимулирующий эффект на образование НЭС выявлен при использовании в качестве индуктора суспензии живых *S. aureus*, минимальный — в ответ на стимуляцию инактивированными микробами.

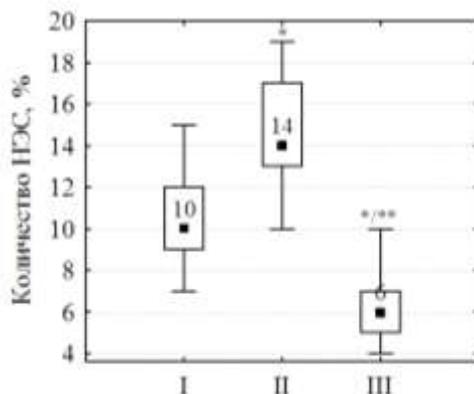


Рисунок 1 — Сравнительная характеристика способности нейтрофилов к формированию экстрацеллюлярных сетей в зависимости от стимулятора.

Данные представлены в виде (Me: 25 %; 75 %; Min – Max).

I — инкубация с растворимыми продуктами *S. aureus*; II — инкубация с живой взвесью *S. aureus*;
III — инкубация с инактивированной взвесью *S. aureus*.

Время инкубации — 150 мин; концентрация *S. aureus* — 10⁷ КОЕ/мл.

* различие значимо в сравнении с аналогичным показателем I группы;

** различие значимо в сравнении с аналогичным показателем II группы

Проведенные исследования позволили установить возможность использования лейкоконцентрата для оценки способности нейтро-

филов к образованию НЭС, что значительно снижает трудоемкость исследования и делает его более физиологичным. Определены опти-

мальные режимы культивирования клеток при стимуляции формирования НЭС *S. aureus* либо его растворимыми продуктами. Эти исследования могут послужить основой для изучения функциональной активности нейтрофилов при различных формах стафилококковой инфекции, что позволит оптимизировать подходы к мониторингу и прогнозу таких состояний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нестерова, И. В. Нейтрофильные гранулоциты — ключевые клетки иммунной системы / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко, В. А. Роменская // Аллергология и иммунология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 432–435.
2. Новикова, И. А. Показатели клеточного иммунитета и их изменение под влиянием растворимых продуктов *S. aureus* у больных гнойно-воспалительными заболеваниями / И. А. Новикова, Е. С. Головкин, В. П. Булавкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 1. — С. 53–58.
3. Zychlinsky, A. NETs: a new strategy for using old weapons / A. Zychlinsky // Trends in Immunology. — 2009. — Vol. 30, № 11. — P. 513–521.
4. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.
5. Нестерова, И. В. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети: протекция и защита / И. В. Нестерова // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 25–26.
6. Zychlinsky, A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps / A. Zychlinsky, K. D. Metzler // The Journal of Cell Biology. — 2010. — Vol. 25. — P. 1–15.
7. Fuchs, T. A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T. A. Fuchs // The Journal of Cell Biology. — 2007. — Vol. 176. — P. 231–241.
8. Долгушин, И. И. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите / И. И. Долгушин, Ю. С. Шишкова, А. Ю. Савочкина // Вестник РАМН. — 2010. — № 4. — С. 26–30.
9. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
10. Veldkamp, K. E. Modulation of neutrophil chemokine receptors by *S. aureus* supernate / K. E. Veldkamp, J. M. Heezius, J. Verhoef // Infection and Immunity. — 2000. — Vol. 68, № 10. — P. 5908–5913.
11. Афанасьева, Е. С. Оценка чувствительности CD2 рецепторов лимфоцитов к растворимым продуктам *S. aureus* / Е. С. Афанасьева // Сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 15-летию образования Гомельского государственного медицинского университета / Гомельский государственный медицинский университет. — Гомель, 2005. — Т. 1. — С. 12–15.
12. Пронин, А. В. Суперантигены — факторы патогенности или стимуляторы иммунитета / А. В. Пронин // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 5–6. — С. 453–460.

Поступила 30.09.2011

УДК 616-03:616-035.2

РАСПАД БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НАТИВНОЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

И. В. Жильцов, Д. В. Моисеев, В. М. Семенов, С. К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет

Настоящая работа посвящена актуальной проблеме исследования влияния факторов сыворотки крови человека на бета-лактамы. Показано, что гидролиз четырех антибиотиков бета-лактамов ряда (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) статистически значимо ускоряется, что обуславливает дополнительный распад 2,3 % азтреонама, 7,5 % бензилпенициллина, 10,8 % цефалексина и 11,9% имипенема к шестому часу инкубации при 37 °С. При этом вид кинетических кривых распада бензилпенициллина, цефалексина и имипенема под воздействием ЧСА типичен для ферментативных реакций первого порядка, а азтреонама — нулевого порядка. Повышение температуры инкубации с 37 до 39 °С приводит к ускорению катализируемого альбумином распада имипенема в среднем на 14 %, а цефалексина — на 15,7 %. Бета-лактамы антибиотиков, не разрушающиеся под воздействием ЧСА, не разрушаются и цельной сывороткой крови. По отношению к бета-лактамам антибиотикам, разрушаемыми ЧСА, нативная сыворотка крови может проявлять существенно более высокую (разница может превышать 30 %) бета-лактамазную активность, чем очищенные препараты альбумина любого происхождения в нормальной для человеческой крови концентрации. Таким образом, сыворотка крови может разрушать некоторые бета-лактамы препараты, широко используемые в практике здравоохранения.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков, человеческий сывороточный альбумин, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, высокоэффективная жидкостная хроматография.

DECAY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS UNDER THE IMPACT OF NATIVE BLOOD SERUM AND HUMAN SERUM ALBUMIN

I. V. Zhylytsov, D. V. Moiseyev, V. M. Semionov, S. K. Yegorov

Vitebsk State Medical University

The present work is dedicated to the important problem of the impact which the factors of human blood serum exert on beta-lactams. It has been shown that human serum albumin (HSA) accelerates hydrolysis of four beta-lactams (namely, benzylpenicillin (BP), cefalexin, aztreonam and imipenem). This acceleration becomes more statistically intensive and stipulates the additional decay of 7,5 per cent BP, 10,8 per cent cefalexin, 2,3 per cent aztreonam and 11,9 per cent imipenem by the sixth hour of incubation at a temperature of 37 °C. Meanwhile, the state of the kinetic curves of BP, cefalexin and imipenem after their decay caused by human blood serum is typical for the

first-order enzymatic reactions, and aztreonam — for zero order. The increase of the incubation temperature from 37 to 39 °C leads to the fourteen-percent accelerated decay of albumin-catalyzed imipenem, and that of cefalexin — by 15,7 %. The beta-lactam antibiotics that are not destroyed by HSA cannot be degraded by the whole blood serum. If a beta-lactam antibiotic is capable of being hydrolyzed by HSA, native blood serum may show much higher beta-lactamase activity (above 30 % of additional decay for BP) than any purified HSA preparations of any origin in concentrations that are normal for human blood serum. Thus, human blood serum can destroy some beta-lactam antibiotics that are widely used in health care, which presents a definite clinical importance.

Key words: beta-lactam antibiotics, human serum albumin, native blood serum, beta-lactamase activity, HPLC.

Введение

Феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Так, было показано, что аналоги карбапенемов разрушаются альбуминами человеческой крови [1]. В 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства синтезированного ими антибиотика нитроцефина, описала значимый распад бета-лактамной связи последнего под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем было показано, что данное ее свойство опосредуется в первую очередь альбуминовой фракцией [2]. Тем не менее углубленное исследование данного феномена на тот момент не производилось, реакция была сочтена неспецифической, и обнаруженное явление было забыто на много лет. В 1994 г. научный коллектив во главе с В. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [3, 4]. Попытка выявить распад некоторых других антибиотиков цефалоспоринового ряда под воздействием ЧСА не увенчалась успехом, и в результате феномен необычно высокой собственной бета-лактамазной активности человеческой крови остался незамеченным научным сообществом. В 2007 г. явление необычно интенсивного распада нитроцефина под воздействием сыворотки человеческой крови было независимо от других исследователей обнаружено нашим научным коллективом [5].

Ранее мы убедительно доказали, что бета-лактамазная активность — неотъемлемое свойство человеческой крови, и она на 86–100 % обусловлена ее альбуминовой фракцией. Помимо ЧСА, большинство белковых фракций крови обладает незначительной бета-лактамазной активностью, составляющей приблизительно 9,6 % от общей сывороточной. В частности, поликлональные IgG также обладают собственной бета-лактамазной активностью, но их вклад в общую сывороточную активность не превышает 10–15 %. Нами был описан ряд особенностей сывороточной бета-лактамазной активности, в частности, оптимум pH, зависимость скорости реакции от температуры и ионной силы раствора, была изучена кинетика реакции распада нитроцефина, катализируемого ЧСА. Было также установлено, что наличие бета-лактамазной активности ЧСА критически зависит от сохранности третичной структуры

последнего и в то же время не зависит от присутствия кофакторов. Мы доказали наличие в составе молекулы альбумина активного центра, ответственного за связывание бета-лактамных антибиотиков и разрушение нитроцефина, смоделировали его трехмерную структуру и аминокислотный состав, а также реконструировали механизм катализа [6, 7]. Тем не менее остается открытым вопрос: может ли ЧСА катализировать гидролиз бета-лактамной связи каких-либо антибиотиков, кроме нитроцефина? Согласно имеющимся публикациям, такую возможность нельзя исключить [1], но конкретных данных о характере воздействия ЧСА на антибиотики бета-лактамного ряда нет до сих пор.

Цель исследования

Изучение взаимодействия ЧСА с наиболее широко применяемыми в клинической практике антибиотиками бета-лактамного ряда.

Материалы и методы

Определялась бета-лактамазная активность препарата ЧСА, очищенного спиртовой седиментацией по Кону [8] на Витебской областной станции переливания крови. Рабочая (в пробе) концентрация альбумина составляла 50 мг/мл.

Для исследования взаимодействия антибиотиков бета-лактамного ряда с сывороткой крови и ЧСА мы использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Данный метод не позволяет непосредственно регистрировать факт распада бета-лактамной связи антибиотика, фиксируя лишь убыль количества анализируемого вещества, но существуют способы обойти данное ограничение. Для выполнения ВЭЖХ-анализа использовался жидкостный хроматограф Agilent 1100 с фотодиодметрическим детектором G1315B и системой автоматического ввода пробы (автосэмплером). Разделение производилось на хроматографической колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 150×4,6 мм (размер частиц сорбента — 5 µm). В качестве подвижной фазы (элюента) применялась смесь ацетонитрила (пр-во Sigma) и 0,01 М КН₂РО₄ (pH 3,0), температура колонки составляла 30 °С, давление в системе — 150–170 бар. Соотношение ацетонитрила и буферного раствора подбиралось таким образом, чтобы общее время одного анализа не превышало 15 минут, а время удерживания антибиотика составляло не менее 5 минут.

Для эксперимента было использовано 13 антибиотиков бета-лактамного ряда, все — хими-

чески чистые субстанции, произведенные Sigma либо Vetranal: азтреонам (CAS 78110–38–0), амоксициллин (CAS 26787–78–0), ампициллин (CAS 69–52–3), бензилпенициллин (CAS 69–57–8), имипенем (CAS 74431–23–5), пиперациллин (CAS 59703–84–3), цефалексин (CAS 15686–71–2), цефокситин (33564–30–6), цефоперазон (CAS 113826–44–1), цефотаксим (CAS 64485–93–4), цефтазидим (MDL MFCD 00153936), цефтриаксон (CAS 104376–79–6), цефепим (CAS 88040–23–7). Соотношение концентраций антибиотиков и ЧСА (во всех случаях 1 моль/л) составляло 1:1.

В качестве контрольных проб использовались рабочие растворы антибиотиков, разведенные в 2 раза 0,1 М ФБР, pH 7,4. Контрольные и опытные пробы инкубировались при 37 °С в течение 3240 минут, причем содержание исследуемых антибиотиков в них замерялось перед началом инкубации, затем — каждые 15 минут в течение первого часа инкубации, затем — каждые 30 минут в течение 2 часа инкубации, затем — каждый час до 6 часов инкубации, после чего — на 1440, 1800, 2940 и 3240 минутах. По результатам замеров вычислялась доля антибиотика (в процентах от количества, исходно внесенного в пробу), содержащаяся в каждой паре проб на момент регистрации хроматограммы, и на основании полученных данных строились кривые убыли антибиотиков. Достоверность различий убыли антибиотиков в парах опытных и контрольных проб определялась при помощи F-теста с использованием программы GraphPad Prism 5.

Перед загрузкой смеси ЧСА с изучаемым антибиотиком на ВЭЖХ-колодку производилась депротеинизация раствора путем добавления метанола (х.ч.) [10].

Согласно полученным нами ранее данным [6, 7], повышение температуры до физиологически допустимых цифр, наблюдаемых у высоколихорадящих больных (39–40 °С), приводит к существенному повышению уровня гидролиза нитроцефина под воздействием ЧСА. Мы предположили, что эта закономерность распространяется не только на данную реакцию, но и на катализируемый ЧСА распад остальных бета-лактамовых препаратов. С целью экспериментальной проверки указанного предположения были приготовлены две серии контрольных и опытных проб одинакового состава; одна серия инкубировалась при 37 °С, вторая — при 39 °С. В качестве субстратов были использованы химически чистые субстанции имипенема и цефалексина. Содержание антибиотиков в пробах определялось при помощи ВЭЖХ; в дальнейшем производилось сравнение количества антибиотиков, выявленного в опытных и контрольных пробах на определенный момент времени. Достоверность различий убыли анти-

биотиков в парах опытных и контрольных проб определялась с помощью F-теста.

Для доказательства факта распада бета-лактамовой связи бензилпенициллина (БП) в процессе взаимодействия с ЧСА к рабочему раствору БП добавлялось 100 ЕД пенициллиназы (ФС 42–2059–92), затем производилось ВЭЖХ-определение количества БП в пробе непосредственно после внесения пенициллиназы и через 30 минут инкубации при комнатной температуре (22 °С). Время удержания продуктов распада, образовавшихся вследствие воздействия пенициллиназы, в дальнейшем сравнивалось со временем удержания продуктов распада, образовавшихся в результате взаимодействия БП и ЧСА.

Поскольку все вышеописанные эксперименты производились с очищенным препаратом ЧСА, возник вопрос о реальной доле вклада остальных белковых фракций сыворотки крови в ее суммарную бета-лактамазную активность. Данный вопрос уже поднимался ранее и был решен для реакции гидролиза нитроцефина: вклад глобулиновой фракции (в частности, поликлональных IgG) в суммарное количество разрушаемого нативной сывороткой крови нитроцефина в основном не превышает 10–15 % [6, 7].

Тем не менее ситуация с остальными бета-лактамовыми антибиотиками требует прояснения, поскольку ранее нами было доказано, что и механизм катализа, и кинетика реакции их распада могут существенно отличаться от таковых для нитроцефина. В связи с этим мы провели эксперимент по оценке вклада неальбуминовых фракций сыворотки крови в процесс гидролиза БП и цефтриаксона. Выбор пал на указанные антибиотики, поскольку ранее был строго доказан факт гидролиза бета-лактамовой связи БП под воздействием ЧСА, равно как и полное отсутствие гидролиза цефтриаксона в аналогичных условиях. Оба антибиотика чрезвычайно широко применяются в клинической практике в качестве средств для стартовой антибактериальной терапии и являются типичными представителями своих групп (природные пенициллины и парентеральные цефалоспорины 3-го поколения соответственно). При изучении распада указанных бета-лактамовых антибиотиков под воздействием нативной сыворотки крови использовались 2 образца сыворотки, отличающиеся высокой собственной бета-лактамазной активностью (оба получены от больных с инфильтративным туберкулезом легких). Кроме того, для сравнения с ЧСА спиртовой очистки в данном эксперименте нами был использован препарат ЧСА особо высокой чистоты производства «Sigma».

Результаты и обсуждение

Оказалось, что большая часть изученных антибиотиков (ампициллин, цефоперазон, пиперациллин, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим и цефокситин) не взаимодействует с

ЧСА: кривые их распада с течением времени в опытных (с альбумином) и контрольных (самораспад) пробах оказались практически идентичными, а разница между ними — статистически незначимой. В то же время распад 4 антибиотиков (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием ЧСА статистически значимо (во всех случаях $p < 0,0001$) ускорялся по сравнению со спонтанным распадом в контрольных пробах. Примечательно, что и имипенем, и азтреонам разрушаются лишь немногими бета-лактамазами бактерий, в частности, карбапенемами (имипенем), а также БЛРС из функциональной группы 2be (азтреонам).

Графики убыли концентрации бензилпенициллина, цефалексина и имипенема в опытных пробах имеют экспоненциальный вид. Подобная форма кинетических кривых характерна для реакций 1-го порядка, типичных для истинных ферментов. В случае же азтреонама имеет место реакция нулевого порядка, скорость которой не зависит от концентрации субстрата, поскольку график убыли концентрации данного препарата имеет линейный вид.

По смоделированному нами процессу, к 6 часу с момента введения обсуждаемых антибиотиков в человеческий организм их взаимодействие с ЧСА приводит к гидролизу дополнительных (плюс к уровню самораспада) 2,3 % азтреонама, 7,5 % бензилпенициллина, 10,8 % цефалексина и 11,9 % имипенема. Таким образом, бета-лактамазная активность альбумина может обуславливать распад значимых количеств бета-лактамных препаратов, реально применяемых в клинической практике, тем самым снижая их клиническую эффективность.

Повышение температуры с 37 до 39 °C приводит к ускорению распада имипенема в среднем на 14 % (максимальная разница — 33,3 % наблюдалась к 6 часу инкубации), а цефалексина — в среднем на 15,7 % (данная разница оставалась практически неизменной на протяжении всего срока инкубации). Выявленные различия являлись статистически значимыми (для имипенема $p < 0,0001$, для цефалексина $p = 0,0016$). Напомним, что повышение температуры инкубации с 36 до 39 °C приводит к распаду дополнительных 11,5 % нитроцефина; таким образом, полученные данные хорошо согласуются между собой [6, 7]. Можно сделать вывод, что у лихорадящих больных с температурой тела 39 °C и более распад бета-лактамных антибиотиков под воздействием ЧСА существенно ускоряется, что должно приводить к снижению их клинической эффективности и требует, как минимум, коррекции используемых доз в сторону увеличения.

Добавление 100 ЕД пенициллиназы к рабочему раствору БП с последующей регистрацией хроматограммы показало, что время удержания единственного образующегося при этом продукта распада (2,7 минуты) в точности соответствует времени удержания единственного продукта распада, образующегося при взаимодействии БП с ЧСА (также 2,7 минуты). Таким образом, можно считать доказанным, что при взаимодействии ЧСА и БП происходит гидролиз последнего по бета-лактамной связи, как и при воздействии пенициллиназы.

Анализ взаимодействия БП и цефтриаксона с нативной сывороткой крови показал, что: 1) цефтриаксон не разрушается под воздействием нативной сыворотки крови (как и под воздействием ЧСА); 2) нативная сыворотка крови гидролизует БП существенно быстрее по сравнению с ЧСА; в среднем разница в уровнях бета-лактамазной активности сыворотки крови и чистого альбумина составила 12,2 процентных пункта в пользу сыворотки (U-тест Манна-Уитни, $p = 0,0053$). Можно сделать вывод, что нативная сыворотка крови в некоторых случаях демонстрирует бета-лактамазную активность, превышающую активность ЧСА (в нормальной для человеческой крови концентрации) до 32,5 %, то есть фактически на треть. Следует особо отметить, что активность обоих использованных в эксперименте препаратов ЧСА (полученного спиртовой седиментацией по Кону на Витебской областной станции переливания крови и особо высокой очистки пр-ва «Sigma») в отношении БП оказалась абсолютно идентичной. Убыль количества БП в пробах под воздействием нативной сыворотки крови носит экспоненциальный характер с постепенным выходом на плато (как и в случае с обоими препаратами ЧСА). Подобный вид кинетической кривой характерен для реакции первого порядка, типичной для пенициллиназ.

Заключение

1. С помощью современного метода ВЭЖХ доказано, что распад четырех антибиотиков бета-лактамного ряда (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием ЧСА статистически значимо ускоряется. Таким образом, бета-лактамазная активность альбумина может обуславливать распад бета-лактамных антибиотиков, широко применяемых в клинической практике, тем самым снижая их клиническую эффективность.

2. У лихорадящих больных с температурой тела 39°C и выше распад бета-лактамных антибиотиков под воздействием ЧСА существенно ускоряется, что приводит к дополнительному снижению их клинической эффективности.

3. Бета-лактамные антибиотики, не разрушающиеся под воздействием ЧСА, не разруша-

ются и цельной сывороткой крови. По отношению к бета-лактамам антибиотикам, разрушаемым ЧСА, нативная сыворотка крови в некоторых случаях может проявлять существенно более высокую бета-лактамазную активность, чем очищенные препараты альбумина любого происхождения в аналогичной концентрации. Данная разница в активности обусловлена вкладом глобулиновых белковых фракций сыворотки крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. An investigation of the destruction of the beta-lactam ring of penems by the albumin drug-binding site / H. Bruderlein [et al.] // *Can. J. Biochem.* — 1981. — Vol. 59, № 10. — P. 857–866.
2. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* — 1972. — Vol. 1, № 4. — P. 283–288.
3. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. Garcia, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 37, № 5. — P. 909–915.
4. Nerli, B. Evidence of human serum albumin beta-lactamase activity / B. Nerli, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1994. — Vol. 32, № 4. — P. 789–795.
5. Необычно высокий уровень распада антибиотиков бета-лактаманной группы в человеческой плазме и сыворотке крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Материалы Евро-Азиатского Конгресса по инфекционным болезням.* — Витебск, 2008. — Т. 1. — С. 85–86.
6. Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови человека / И. В. Жильцов [и др.] // *Сб. матер. конф. «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (65-я научная сессия сотрудников ВГМУ, 24–25 марта 2010 г.).* — Витебск, 2010. — С. 189–192.
7. Природа бета-лактамазной активности сыворотки крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Материалы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектол.* — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 67–68.
8. Способы получения иммуноглобулинов для внутривенного введения и их клиническое применение / Н. П. Сивакова [и др.] // *Трансфузиология.* — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 4–12.
9. *Moffat, A. C. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third edition / A. C. Moffat, D. Osselton, B. Widdop // Pharmaceutical Press.* — 2005. — 1248 p.
10. *De Abreu, L.R.P. HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration / L.R.P. de Abreu, R.A.M. Ortiz // J. Pharm. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 6, № 2. — P. 223–230.

Поступила 10.10.2011

УДК 616.9:616-092.19: 616-097

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

И. В. Жильцов, И. С. Веремей, В. М. Семенов, И. И. Генералов, С. К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет

Исследование посвящено актуальной проблеме ускорения распада бета-лактаманых антибиотиков под воздействием человеческой крови. Показано, что сыворотка крови всех больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности. Наиболее высокий уровень бета-лактамазной активности отмечался у практически здоровых военнослужащих, наиболее низкий — у больных с бактериальными менингитами. Сывороточная бета-лактамазная активность у молодых и здоровых лиц значимо выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продолжительности заболевания, поэтому низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения инфекционных заболеваний. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на воздействие бета-лактаманых антибиотиков. У лиц с тяжелым течением заболевания высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови ассоциируется со значительной продолжительностью этиотропной терапии и частой сменой антибиотиков.

Ключевые слова: бета-лактамы, устойчивость к антибиотикам, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, инфекционные заболевания.

CLINICAL FEATURES OF BETA-LACTAMASE ACTIVITY OF HUMAN BLOOD SERUM

I. V. Zhyltsov, I. S. Veremey, V. M. Semionov, I. I. Generalov, S. K. Yegorov

Vitebsk State Medical University

The present study is dedicated to the timely problem of the decay acceleration of beta-lactam antibiotics under the impact of human blood. It was shown that blood serum was characterized by a certain level of beta-lactamase activity in all patients and healthy individuals. The highest level of this activity was observed in practically healthy servicemen, and this activity was the lowest in patients with bacterial meningitis. The activity of serum beta-lactamase in young and healthy persons was considerably higher than in the individuals with health troubles; in turn, this activity decreased in the patients alongside with the intensification of the severity and duration of the illness; thus, the low level of serum beta-lactamase activity may serve as a reliable ($p < 0,001$) independent prognostic factor for the severe and/or propagated course of infectious diseases. The beta-lactamase activity of blood serum was not a re-

sponse of the organism towards the exposure of beta-lactam antibiotics. The high level of serum beta-lactamase activity in the patients with severe illnesses was associated with the considerable duration of etiotropic therapy and frequent replacement of the schemes of antibacterial treatment.

Key words: beta-lactam antibiotics, antibiotic resistance, human blood serum, beta-lactamase activity, infectious diseases.

Введение

Устойчивость бактерий к бета-лактамам — непрерывно растущая проблема [1]. Вплоть до настоящего времени данный феномен рассматривался лишь как разновидность приспособительной реакции микроорганизмов. Традиционно не принимается во внимание, что человеческий организм, со своей стороны, также не безразличен к введению антибиотиков. Антибиотики, в том числе бета-лактамы, являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы. Так, показано, что у человека отсутствуют ферменты — аналоги бета-лактамаз [2], но гемолизирующая кровь может разрушать некоторые цефалоспорины (цефалотин, цефотаксим) посредством деацетилиции 3-ацетоксиметильной группы [3]. Помимо этого, известно, что имипенем разрушается почечными дегидропептидазами; именно поэтому в состав коммерческого препарата имипенема был введен их ингибитор циластатин [4]. Также показано, что отдельные карбапенемы (в частности, 2-метилпенем-3-карбокисловая кислота) разрушаются альбумином человеческой крови, причем ее глобулиновая фракция подобной активностью не обладает [5].

Вообще феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Так, в 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства недавно синтезированного антибиотика нитроцефина, описала значимый распад бета-лактамной связи последнего под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем было показано, что данное ее свойство опосредуется в первую очередь альбуминовой фракцией [6]. Тем не менее углубленное исследование данного феномена на тот момент не производилось, реакция была сочтена неспецифической, и обнаруженное явление было надолго забыто. В 1994 г. научный коллектив во главе с В. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [7, 8]. Попытка выявить распад других антибиотиков цефалоспоринового ряда (в частности, цефтриаксона, цефоперазона и цефсулодина) под воздействием ЧСА не увенчалась успехом, и в результате феномен необычно высокой собственной бета-лактамазной актив-

сти человеческой крови остался незамеченным научным сообществом. В 2007 г. явление необычно интенсивного распада нитроцефина под воздействием сыворотки человеческой крови было независимо от других исследователей обнаружено нашим научным коллективом [9].

Природа собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови никогда ранее детально не изучалась: до сих пор неизвестны особенности данной активности, ее механизм, а также возможное клиническое значение. Существует предположение, что бета-лактамазная активность сыворотки крови индуцибельна (то есть является специфическим ответом организма на введение бета-лактамов) и в значительной мере опосредуется поликлональными иммуноглобулинами, обладающими бета-лактамазной активностью (абзимами) [10]. Наши исследования ранее впервые продемонстрировали феномен образования антител с пенициллиназной активностью *in vivo* у людей при шигеллезах [11, 12].

Цель исследования

Уточнение природы бета-лактамазной активности сыворотки крови и выявление ее клинического значения.

Материалы и методы

Проведенное нами клиническое исследование имело «срезовый» (cross-sectional) дизайн: изучаемый признак — бета-лактамазная активность сыворотки крови — оценивался одновременно и однократно у всех больных и здоровых лиц, входящих в анализируемые подгруппы. Кроме того, исследование основывалось на пассивном наблюдении за динамикой развития заболевания и эффективностью проводимой антибактериальной терапии (т.н. observational design), поскольку никаких тестовых вмешательств, в том числе смены и модификации проводимой терапии не производилось. Исследование являлось проспективным. Планирование исследования было выполнено в соответствии с действующими международными стандартами доказательной медицины. В дизайне исследования была предусмотрена контрольная группа. Размер изучаемой выборки определялся в соответствии с общепринятыми рекомендациями [13]. Рассчитанный минимальный размер отдельной группы составляет 40 человек при мощности исследования 0,8 и 53 человека при мощности исследования 0,9. Именно на эти цифры и ориентировались исследователи. Формирование опытных групп

осуществлялось методом сплошного последовательного включения всех подходящих больных по мере их поступления до достижения заранее определенного размера групп. Поскольку данное исследование не являлось рандомизированным клиническим испытанием, при распределении больных в опытные и контрольные группы рандомизация не производилась.

Общее количество учтенных случаев составило 501. В число указанных лиц вошли: 53 больных рожистым воспалением, 62 — бактериальными пневмониями, 51 — аденовирусной инфекцией (АВИ), 19 — менингитами (9 — вирусными и 10 — бактериальными), 78 — острым гнойным тонзиллитом, 32 — эпидемическим гриппом А (H1N1); в качестве группы сравнения № 1 (больные с неинфекционными заболеваниями) — 61 пациент с травмами различной степени тяжести; в качестве группы сравнения № 2 (больные с инфекционной патологией, не получающие бета-лактамы антибиотики) — 63 больных туберкулезом легких; в качестве контрольной группы — 82 практически здоровых военнослужащих, проходящих срочную службу в Витебской воздушно-десантной мобильной бригаде. Диагностика заболеваний осуществлялась в соответствии с протоколами диагностики и лечения инфекционных заболеваний, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ МЗ РБ № 484 от 13.06.2006 г.).

Сыворотка крови больных и здоровых лиц была получена центрифугированием цельной

свежеполученной крови при 3000 об./мин в течение 15 минут.

Для определения и количественной оценки бета-лактамазной активности сыворотки крови мы применили хроматографическую методику, основанную на изменении окраски антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактаманной связи [6]. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, а окраска реакционной смеси изменяется с желтой на красно-оранжевую, что и делает возможной спектрофотометрическую детекцию бета-лактамазной активности. Для проведения экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (Merck). Бета-лактамазная активность оценивалась в процентах распада стандартного количества нитроцефина, вносимого в пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи программ «Statistica», 8.0, SPSS, 19 и «MedCalc», 10.2.

Результаты

У всех больных в изученных группах был выявлен ненулевой уровень собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови. Средний уровень указанной активности вместе с показателями разброса значений (дисперсии) данного признака для каждой из групп больных и здоровых лиц, включенных в настоящее исследование, приведен в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели среднего уровня и дисперсии бета-лактамазной активности сыворотки крови в исследуемой выборке больных и здоровых лиц

Группа*	n	M	95 % ДИ	min	max	25 %	Me	75 %
1	53	52,3	49,2...55,5	20,9	71,7	46,6	54,9	61,1
2	62	55,9	53,0...58,8	0,0	66,6	55,8	59,5	61,4
3	51	62,9	61,5...64,2	53,1	71,5	59,4	62,8	66,1
4	9	63,6	60,3...67,0	57,1	69,9	60,2	64,6	65,2
5	10	51,6	40,7...62,5	19,6	66,6	38,8	57,9	63,0
6	78	61,1	59,6...62,6	43,7	96,7	57,6	61,2	64,3
7	61	60,1	58,7...61,6	45,1	70,0	56,4	59,7	64,5
8	63	66,0	64,2...67,8	42,7	99,2	63,4	65,6	68,6
9	32	54,3	50,2...58,3	26,7	70,9	49,1	56,7	62,3
10	82	70,5	68,8...72,3	40,4	90,1	67,1	71,9	75,5
Всего	501	61,2	60,3...62,1	0,0	99,2	57,1	62,1	66,8

Примечание: 1 — группа больных рожистым воспалением, 2 — бактериальными пневмониями, 3 — аденовирусной инфекцией, 4 — вирусными менингитами, 5 — бактериальными менингитами, 6 — острым гнойным тонзиллитом, 7 — эпидемическим гриппом А (H1N1), 8 — травматологической патологией, 9 — туберкулезом легких, 10 — практически здоровые военнослужащие. M — среднее арифметическое, Me — медиана

Как видно из таблицы 1, средний уровень бета-лактамазной активности в большинстве рассматриваемых групп достаточно близок, но разброс отдельных значений при этом весьма велик; при этом наиболее типичные значения активности лежат в интервале 55–65 % распада

внесенного в пробу нитроцефина. Имеет место последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > травматологические больные > больные АВИ > больные острым

гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные пневмониями > больные туберкулезом легких > больные вирусными менингитами > больные рожей > больные бактериальными менингитами. Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и рядом показателей, характеризующих течение изучаемых заболеваний и особенности проводимой антибактериальной терапии. При этом наблюдаемые корреляции в основном слабые ($|R|=0,12\dots0,32$), но статистически высокозначимые (в большинстве случаев $p < 0,0001$). Согласно данному анализу, высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови соответствует легкому течению инфекционных болезней либо полному здоровью, причем при вирусных инфекциях она выше, чем при бактериальных; в то же время, низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности с большой определенностью соответствует тяжелому течению бактериальных инфекций. Указанное заключение подтверждается данными ROC-анализа, согласно которым уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови более 49,7 % предсказывает продолжительность госпитализации больного менее 9 суток с чувствительностью 100 % и специфичностью 86,5 % ($p < 0,0001$). ROC-анализ также показал, что уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения вышеуказанных инфекционных заболеваний. Так, при уровне активности менее 47,07 % продолжительность лихорадочного периода составляет более 10 суток (чувствительность 77 %, специфичность 91,6 %), а менее 41,8 % — более 15 суток (чувствительность 100 %, специфичность 94,1 %). И наоборот, уровень бета-лактамазной активности крови выше 64,6 % предсказывает полное здоровье испытуемых с чувствительностью 85,4 % и специфичностью 96 % ($p < 0,0001$).

Анализ клинико-лабораторных данных не вносит ясность в природу бета-лактамазной активности сыворотки крови. Тем не менее очевидно, что бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на введение бета-лактаманов антибиотиков, так как ее уровень снижается с возрастом (в противном случае наблюдалась бы обратная тенденция). Более того, уровень активности ниже при тяжелом течении бактериальных инфекций, когда больной, как правило, получает больше бета-лактаманов антибиотиков и в более высоких дозах. Складывается впечатление, что уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови является индивидуальным при-

знаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни и быстро — при тяжелых инфекционных заболеваниях; при этом антибиотики бета-лактаманной группы определенно не являются индукторами бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Факторный анализ показал, что анализируемая выборка четко подразделяется на группы: 1) лица с нетяжелым или среднетяжелым течением инфекционных заболеваний и нечастой сменой антибактериальной терапии; 2) лица с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков и нередким назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп. Высокий уровень бета-лактамазной активности крови у таких больных будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначаемых им антибактериальных препаратов бета-лактаманного ряда.

Выводы

1. Бета-лактамазная активность — неотъемлемое свойство человеческой крови: сыворотка крови всех обследованных больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности.

2. Наблюдается последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > травматологические больные > больные АВИ > больные острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с пневмониями > больные туберкулезом легких > больные с вирусными менингитами > больные рожистым воспалением > больные с бактериальными менингитами.

3. Высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови характерна для вирусных инфекций; низкий уровень бета-лактамазной активности соответствует тяжелому течению бактериальных инфекций.

4. Низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения инфекционных заболеваний.

5. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на введение бета-лактаманов антибиотиков. Уровень сывороточной бета-лактамазной активности является индивидуальным признаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни и быстро — при тяжелых инфекционных заболеваниях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Helfand, M. S. Beta-lactamases: a survey of protein diversity / M. S. Helfand, R. A. Bonomo // *Curr. Drug Targets. Infect. Disord.* — 2003. — Vol. 3, № 1. — P. 9–23.
2. Catalytic mechanism of an abzyme displaying a beta-lactamase-like activity / B. Avalle [et al.] // *Appl. Biochem. Biotechnol.* — 2000. — Vol. 83, № 1–3. — P. 163–169.
3. Walter, E. W. Hydrolysis of 3-Acetoxyethyl Cephalosporins by Lysed Whole Blood / E. W. Wright, A. J. Frogge // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* — 1980. — Vol. 17, № 1. — P. 99–100.
4. Moellering, R. C. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics / R. C. Moellering, G. M. Eliopoulos, D. E. Sentochnik // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1989. — Vol. 24. — P. 1–7.
5. An investigation of the destruction of the beta-lactam ring of penems by the albumin drug-binding site / H. Bruderlein [et al.] // *Can. J. Biochem.* — 1981. — Vol. 59, № 10. — P. 857–866.
6. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* — 1972. — Vol. 1, № 4. — P. 283–288.
7. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. Garcia, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 37, № 5. — P. 909–915.
8. Nerli, B. Evidence of human serum albumin beta-lactamase activity / B. Nerli, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1994. — Vol. 32, № 4. — P. 789–795.
9. Необычно высокий уровень распада антибиотиков бета-лактаманной группы в человеческой плазме и сыворотке крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Материалы Евро-Азиатского Конгресса по инфекционным болезням.* — Витебск, 2008. — Т. 1. — С. 85–86.
10. Jerne, N. K. Towards a network theory of the immune system / N. K. Jerne // *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur).* — 1974. — Vol. 125, № 1–2. — P. 373–389.
11. Жильцов, И. В. Выявление абзимов с пенициллиназной активностью в сыворотке крови больных шигеллезами / И. В. Жильцов, И. И. Генералов, В. М. Семенов // *Имунопатология, аллергия, инфектология.* — 2004. — № 3. — С. 90–93.
12. Особенности «биологической» антибиотикоустойчивости при шигеллезах: выявление *in vivo* поликлональных IgG, обладающих пенициллиназной активностью / И. В. Жильцов [и др.] // *Медицинская панорама.* — 2006. — Т. 62, № 5. — С. 46–48.
13. Giesecke, J. Modern infectious disease epidemiology, second edition / J. Giesecke // Publishing House «Hodder Arnold». — 2002. — P. 224–226.

Поступила 10.10.2011

УДК 616.345+616.351}-006.55

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ АДЕНОМЫ

А. Д. Борсук, Е. Г. Малаева

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Гомельский государственный медицинский университет

Колоректальный рак является широко распространенной в мире патологией: ежегодная заболеваемость достигает 1 миллиона случаев, а ежегодная смертность превышает 500 тысяч. По прогнозам, абсолютное число случаев колоректального рака в мире в следующие два десятилетия увеличится в результате роста продолжительности жизни и количества населения в целом.

Колоректальные аденомы склонны к малигнизации. Последовательность «аденома – рак» подтверждена многочисленными исследованиями. Риск развития рака прямой и ободочной кишки у лиц с аденоматозными полипами в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. В связи с высоким риском злокачественной трансформации колоректальных аденом их ранняя диагностика и своевременное лечение являются превентивными мерами по снижению заболеваемости колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальная аденома, полип, колоректальный рак.

COLORECTAL ADENOMAS

A. D. Borsuk, E. G. Malayeva

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Gomel State Medical University

Colorectal cancer is a prevalent pathology: its annual incidence reaches a million cases and its annual morbidity rate exceeds 500 thousand people. According to the prognosis, the absolute number of colorectal cancer cases in the world will increase within the next two decades due to the increase of life span and the number of the population in general.

Colorectal adenomas are inclined to malignization. The chain adenoma-cancer was proved by numerous research. The risk of the development of rectal and colon cancer in persons with adenomatous polipi is 3–5 times higher than in the general population. In connection with a high risk of the malignant transformation of colorectal adenomas their early diagnosis and timely management are preventive measures to decrease the prevalence of the colorectal cancer.

Key words: colorectal adenoma, polypus, colorectal cancer.

Аденома — доброкачественная, четко отграниченная эпителиальная опухоль из железистого эпителия.

Эпидемиология

Распространенность

Колоректальные аденомы являются распространенным заболеванием среди населения. По данным аутопсий, проведенных в различных

регионах мира, распространенность колоректальных аденом составляет от 22 до 61 % [1–6]. По данным колоноскопических исследований в США, которые проводились пациентам без клинических проявлений и с отсутствием в анамнезе (в том числе семейном) полипов или рака, частота колоректальных аденом составила от 25 до 41 % [7–11].

Пол и возраст

Аденоматозные полипы встречаются чаще у мужчин, чем у женщин [1, 5]. Пожилые пациенты имеют повышенный риск возникновения аденом. При аутопсиях у людей моложе 50 лет аденомы выявляются в 17 %, от 50 до 59 лет — в 35 %, 60–69 лет — в 56 %, 70 лет и старше — в 63 % случаев [5]. Данные скрининговых колоноскопий показали приблизительно аналогичные результаты: в возрасте 50–59 лет аденомы диагностированы у 21–28 %, 60–69 лет — у 41–45 %, 70 лет и старше — у 53–58 % пациентов [9, 10].

Размер, количество и локализация

Колоректальные аденомы могут значительно варьировать по размеру, но чаще встречаются небольшие (меньше 1 см в диаметре). В результате проведения 3371 колоноскопических аденомэктомий у 38 % пациентов обнаружены полипы 0,5 см и меньше, у 36 % — 0,6–1,0 см, у 26 % — больше 1 см в диаметре [12]. Среди обследованных пациентов в 60 % случаев выявлена солитарная аденома, в 40 % — несколько аденом [7]. В настоящее время принято считать, что солитарные аденомы являются факультативным, а диффузный аденоматоз — облигатным предраковым заболеванием [13]. С увеличением возраста пациентов вероятность обнаружения нескольких аденом повышается [5].

Аденоматозные полипы, так же как и колоректальный рак, чаще встречаются в левых отделах ободочной кишки. Проведенные клинические исследования показали, что более чем в 60 % случаев удаляемые аденомы расположены дистальнее селезеночного изгиба ободочной кишки [12, 14, 15]. Однако данные аутопсий пациентов, умерших от других причин, показывают, что аденомы более распространены в проксимальных отделах ободочной кишки [3, 5].

Морфология

Выделяют 3 гистологических типа колоректальных аденом: тубулярный, тубулярно-ворсинчатый, ворсинчатый. Критерием такого разделения служит соотношение тубулярных и ворсинчатых структур [16]. И хотя такое деление на структурные варианты является в некоторой степени условным, принятые критерии имеют определенное значение для прогнозирования риска малигнизации того или иного типа аденом.

Тубулярные аденомы являются наиболее распространенными. По данным некоторых исследо-

ваний, в 75–87 % случаев аденомы являлись тубулярными, в 8–15 % — тубулярно-ворсинчатыми и в 5–10 % — ворсинчатыми [12, 17].

Микроскопически тубулярная аденома представлена пролиферирующим аденоматозным эпителием, построена из ветвящихся и значительно извитых железистых трубочек, более длинных, чем в обычной слизистой. В тубулярной аденоме допускается наличие не более 25 % ворсинчатой ткани. Аденома имеет покрытое слизистой оболочкой основание, представленное соединительной тканью, гладкомышечными клетками и сосудами [18]. Макроскопически тубулярные аденомы, как правило, имеют ножку и гладкую дольчатую поверхность. Реже они имеют широкое основание и совсем редко встречаются стелющиеся тубулярные аденомы, слегка выступающие над поверхностью слизистой оболочки.

В тубулярно-ворсинчатых аденомах в результате пролиферации эпителия увеличивается количество ворсинок, которые могут определяться как на поверхности полипа, так и внутри крупных желез. Строение желез также изменяется: они удлиняются, приобретают неправильную форму, плотно прилегают друг к другу. Одновременно нарастает степень дисплазии эпителия. Тубулярно-ворсинчатой считается аденома, имеющая в своей структуре от 25 до 75 % ворсинчатой ткани. Макроскопически тубулярно-ворсинчатая аденома отличается от тубулярной более выраженной дольчатостью и наличием небольших участков с очень мелкими дольками или ворсинками. В отдельных случаях отличить их макроскопически не представляется возможным [18].

Ворсинчатая аденома гистологически состоит из тонких пальцевидных выростов соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, покрытых эпителием. Почти во всех ворсинчатых аденомах встречается небольшое количество желез. Количество ворсинчатого компонента составляет более 75 %. Макроскопически ворсинчатые аденомы имеют широкое основание и «мохнатую» поверхность.

Существует мнение, что гистологические типы аденом представляют собой последовательную и непрерывную цепь событий: от тубулярной аденомы через смешанный тубулярно-ворсинчатый вариант к ворсинчатой аденоме. Подтверждением этого является корреляция размера аденом с их гистологическим строением. Установлено, что 76 % тубулярных аденом были размером меньше 1 см, 20 % — 1–2 см, 4 % — больше 2 см; в 25 % случаев размер тубулярно-ворсинчатых аденом составил меньше 1 см, в 47 % — 1–2 см, 28 % — больше 2 см; 14 % ворсинчатых аденом были меньше 1 см, 26 % — 1–2 см, 60 % — больше

2 см [17]. Таким образом, для крупных аденом более характерно ворсинчатое строение.

Существует также особый гистологический тип колоректальной аденомы — зубчатая аденома, близкая по строению к гиперпластическому полипу, но обладающая возможностью малигнизации.

В отличие от гиперпластических полипов зубчатые аденомы не распространены так широко, их частота колеблется в пределах 0,5–1,3 % [19, 20]. Истинную частоту встречаемости зубчатых аденом оценить достаточно сложно, что связано с объективными трудностями эндоскопической и гистологической дифференциальной диагностики таких аденом и гиперпластических полипов.

Микроскопически зубчатая аденома объединяет в себе архитектуру гиперпластического полипа и традиционной аденомы: пилообразную конфигурацию желез с дисплазией эпителия верхних отделов крипт и люминальной поверхности. Кроме того, наблюдается цитоплазматическая эозинофилия, наличие бокаловидных кле-

ток, отсутствие утолщения базальной мембраны под поверхностным эпителием, исчезновение эндокринных клеток, формирование тубулярно-го и ворсинчатого компонентов.

До сих пор отсутствуют клинические данные о количестве случаев колоректального рака, который возник из зубчатой аденомы. По данным разных авторов, встречаемость дисплазии тяжелой степени или фокусов внутрислизистого рака в зубчатых аденомах колеблется от 4 до 37 % [19, 21–23]. А при гистологических исследованиях удаленных фрагментов кишки у пациентов с колоректальным раком были сделаны заключения, что в 5,8 % случаев рака встречается резидуальная ткань зубчатых аденом [24].

В связи с тем, что аденоматозный эпителий относится к разряду неопластического, каждая аденома имеет признаки дисплазии разной степени выраженности. Гистологически дисплазию классифицируют на 3 степени: 1 — слабую, 2 — умеренную и 3 — тяжелую (высокую) (таблица 1).

Таблица 1 — Гистологические признаки степени дисплазии аденом

Гистологические признаки	Степень дисплазии		
	слабая	умеренная	значительная
Увеличение ядер	+	++	+++
Гиперхромия	+	++	+++
Форма	удлиненная	эллипсоидная	полиморфная
Расположение	базальное	псевдомногорядное	беспорядочное
Нуклеолы	не видны	иногда определяются	часто определяются
Митотический уровень	+	++	+++
Бокаловидные клетки	++	+	–
Железы	разветвленные	складчатые	почкование эпителия
Межжелезистые пространства	редуцированы минимально	редуцированы умеренно	редуцированы значительно

По данным исследований, из всех выявляемых аденом около 86 % составляют аденомы со слабой степенью дисплазии, 8 % — с умеренной и 6 % — с тяжелой (или рак *in situ*). Большие размеры полипа, большое количество ворсинок в его строении и увеличение возраста пациента определяют более высокий риск развития аденомы с дисплазией тяжелой степени [12].

Термины «рак *in situ*» и «внутрислизистый рак» применяют для аденом с крайней степенью выраженности дисплазии, при которой диспластические клетки не проникают глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. Такие аденомы из-за особенностей архитектуры лимфатических сосудов не представляют риска в плане метастазирования в регионарные лимфатические узлы, в связи с чем диагнозы «рак *in situ*» и «внутрислизистый рак» должны быть точ-

но определены, чтобы не превышать необходимый объем оперативного вмешательства.

Последовательность «аденома – карцинома» и предрасполагающие факторы

Концепция развития «аденома – карцинома» хорошо известна и описывается в виде ступенчатых изменений нормального эпителия прямой и ободочной кишки в аденому, а затем в рак, которые связаны с накоплением множества генетических повреждений в эпителиальных клетках [25]. Имеется много доказательств в пользу этой концепции. Распространенность аденомы коррелирует с показателями заболеваемости колоректальным раком в различных географических регионах, а уровень заболеваемости возрастает после миграции населения в эти неблагоприятные регионы. Риск развития аденомы и рака увеличивается с возрастом пациента [5, 9, 10]. Риск развития рака возрастает

с увеличением размера аденомы [17]. Синхронные аденомы часто выявляются у пациентов с колоректальным раком, а резидуальную аденоматозную ткань часто находят в раковой опухоли [26]. Наконец, клинические исследования доказали, что заболеваемость колоректальным раком уменьшается после колоноскопического удаления аденом.

На молекулярном уровне известно несколько генетических изменений, связанных с прогрессированием нормального эпителия толстой кишки в инвазивный рак. Самое раннее повреждение связано с мутацией гена аденоматозного полипа (APC), находящегося в 5q хромосоме, что приводит к инактивации гена и пролиферации эпителиальных клеток, развитию аденомы. В результате мутации *Ki-ras* гена, гена колоректального рака (DCC) 18q хромосомы и гена p53 хромосомы 17p происходит активация онкогенов и снижение активности генов-супрессоров опухолей [13].

Хотя точного временного промежутка перехода аденомы в карциному нет, очевидно, что это медленный процесс, происходящий на протяжении многих лет. При длительном наблюдении пациентов с неудаленными колоректальными аденомами установлено, что продолжительность прогрессии аденомы в карциному составляет от 5 до 10 лет [17, 27]. Исключение составляет синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННПКРР). Исследования голландских ученых выявили неожиданно большое количество случаев колоректального рака в течение 3 лет после отрицательных результатов скрининговых исследований (колоноскопия или ирригоскопия) у пациентов с ННПКРР, участвовавших в национальной скрининговой программе [28]. Эти результаты показывают, что у пациентов с ННПКРР скорость прогрессирования «аденома – карцинома» очень высокая.

Нутритивные факторы

Нутритивные факторы, такие как высокое содержание жира и низкое — пищевых волокон повышают риск развития как колоректальной аденомы [29], так и рака [30, 31]. Имеются доказательства того, что изменения в рационе питания оказывают влияние на вероятность развития аденомы и рака. Добавление в пищевой рацион кальция лицам с семейным анамнезом колоректального рака привело к снижению пролиферации клеток кишечного эпителия [32]. Рафинированные жиры могут приводить к нарушению пролиферации эпителиальных клеток [33]. Эти результаты свидетельствуют о том, что нутритивные компоненты, содержащиеся во фруктах, овощах и других продуктах, могут регулировать канцерогенез прямой и ободочной кишки и, соответственно, влиять на прогрессирование аденомы в рак.

Наследственные факторы

Индивидуальный риск развития колоректальной аденомы повышается у лиц первой степени родства с больными колоректальным раком [34, 35]. Вероятность развития колоректального рака значительно увеличивается, если человек имеет родственников первой линии родства, у которых выявлен колоректальный рак в возрасте до 50 лет, и риск особенно велик, если таких родственников два [35]. Исследования показали, что риск развития колоректального рака возрастает, если человек имеет брата, сестру или детей, у которых были аденоматозные полипы, особенно если аденома диагностирована в возрасте до 60 лет [36].

Можно предполагать, что факторы окружающей среды, к которым относятся нутритивные вещества, могут взаимодействовать с генетическими факторами организма, приводя к инициации или прогрессии «аденома – карцинома».

Патологические особенности аденом, ассоциированных с раком

Учитывая, что распространенность аденоматозных полипов значительно превышает заболеваемость колоректальным раком, очевидно, что лишь небольшая часть аденом трансформируется в рак. Хотя не всегда представляется возможным определить, какая аденома прогрессирует в рак, все же существуют некоторые особенности аденом, которые коррелируют с риском развития рака.

Увеличение размера полипа, количества ворсинок и выраженная дисплазия повышают риск малигнизации аденомы. Исследования показали, что:

1) 1,3 % аденом меньше 1 см, 9,5 % аденом размером от 1 до 2 см и 46 % аденом больше 2 см были малигнизированными;

2) 4,8 % тубулярных, 22,5 % тубулярно-ворсинчатых и 40,7 % ворсинчатых аденом были малигнизированными;

3) 5,7 % аденом со слабой степенью дисплазии, 18 % — с умеренной степенью дисплазии и 34,5 % — с дисплазией тяжелой степени были малигнизированными [17].

Риск развития колоректального рака может быть связан с характеристиками аденомы. Длительное наблюдение группы пациентов, которым проводилась ректороманоскопия с удалением аденом прямой и сигмовидной кишки, но не проводилась колоноскопия, показало, что ворсинчатые, тубулярно-ворсинчатые аденомы и аденомы больше 1 см увеличили риск последующего развития рака ободочной кишки и этот риск был выше у пациентов с множественными полипами [37]. Предположительно, этот риск был обусловлен аденоматозными полипами, которые расположены более проксимально в ободочной кишке и не были удалены.

Клинические проявления

Большинство колоректальных аденом клинически не проявляют себя и, как правило, обнаруживаются случайно при скрининговых исследованиях или при осмотрах по поводу жалоб, не связанных с ними. Иногда аденомы могут вызывать значительные кровотечения или приводить к хронической анемии вследствие длительной скрытой потери крови. Крупные аденомы прямой кишки в дополнение к кровотечениям могут сопровождаться выделением слизи, тенезмами. Продукция слизи в большом объеме может вызвать электролитные нарушения. Дистальные аденомы прямой кишки могут пролабировать через анус.

Диагностика

Частота обнаружения колоректальных аденом в значительной степени варьирует в зависимости от применяемого метода исследования и характера обследуемого контингента. В настоящее время основными методами диагностики колоректальных аденом являются ректороманоскопия и колоноскопия.

Визуально колоректальная аденома чаще имеет вид полипа, связанного со стенкой ножкой или широким основанием. Длина ножки зависит от темпа роста полипа и его локализации. Быстро растущие полипы имеют широкое основание, в то время как медленно растущие, как правило, имеют ножку. Ножка полипа образуется в результате перистальтики и тракции полипа перистальтической волной.

Некоторые аденомы имеют плоский или углубленный вид и не возвышаются над поверхностью слизистой оболочки. Они относятся к неполипозидным образованиям. Визуально определить их можно по изменению цвета, структуры слизистой, отсутствию капиллярной сети [38, 39]. Простым и эффективным методом их идентификации является хромокопия с индигокармином. В нескольких исследованиях частота обнаружения плоских и углубленных аденом составила около 20 %, а вероятность малигнизации таких образований выше, чем полиповидных аденом [40–42]. В исследованиях, проведенных в Великобритании, у 1000 пациентов, которым проводилась хромоэндоскопия для поиска небольших поражений, из 321 обнаруженной аденомы 36 % были плоскими или углубленными [40].

В плоских или углубленных аденомах размером меньше 1 см частота обнаружения выраженной дисплазии или рака примерно в два раза выше, чем в выступающих поражениях аналогичного размера. Примерно в 29 % плоских аденом больше 1 см обнаруживается выраженная дисплазия или рак. Средний размер малигнизированных плоских или углубленных аденом меньше, чем малигнизированных полиповидных.

Тактика ведения пациентов с колоректальными полипами

1. Если при проведении ректороманоскопии обнаружен небольшой (меньше 1 см) полип, выполняется биопсия. Если морфологически верифицируется аденома, необходимо проведение колоноскопии для выявления возможных синхронных поражений в проксимальных отделах ободочной кишки. При этом выявленная ранее дистальная аденома удаляется. Колоноскопия рекомендуется, даже если при ректороманоскопии выявлена тубулярная аденома небольших размеров [43–46].

2. Если при ректороманоскопии обнаружен большой полип (1 см и больше), нет необходимости выполнять биопсию. Его рекомендуется удалить при колоноскопии, проводимой на предмет выявления синхронных опухолевых поражений в проксимальных отделах ободочной кишки [43, 47].

3. Если при ректороманоскопии обнаружен неопухольный полип (гиперпластический, воспалительный), нет необходимости в последующем наблюдении за ним [43].

4. После тотальной колоноскопии и удаления всех полипов последующую колоноскопию можно проводить через три года. При неполном удалении полипа, удалении больших аденом на широком основании, удалении множественных полипов, некачественном осмотре кишки вследствие плохой подготовки последующие колоноскопии проводятся в более ранние сроки. Если при проведении контрольной колоноскопии не обнаружены новые аденомы, интервал наблюдения можно увеличить до пяти лет [43, 47].

5. Большие полипы на широком основании, при эндоскопическом удалении которых высок риск осложнений, требуют хирургического вмешательства [43].

6. После полного эндоскопического удаления аденоматозных полипов с тяжелой дисплазией или интраэпителиальным раком (рак *in situ*) нет необходимости в дополнительном обследовании или лечении таких пациентов. Последующая колоноскопия может быть выполнена в течение трех лет, и если не обнаружено новых аденом, интервал наблюдения может быть увеличен до пяти лет [43].

7. После эндоскопического удаления малигнизированного аденоматозного полипа дальнейшая тактика определяется на основании прогностических критериев. Если врач-эндоскопист убежден, что полип был удален полностью, при морфологическом исследовании выявлена высоко- или умереннодифференцированная аденокарцинома, не было инвазии в лимфатические и кровеносные сосуды, не было злокачественных клеток в краях резекции, то эндоскопическая полипэктомия, как правило, считается радикаль-

ной. И наоборот, если нет уверенности в полном удалении полипа, при морфологическом исследовании выявлена низкодифференцированная аденокарцинома, имеется инвазия в лимфатические и (или) кровеносные сосуды, есть злокачественные клетки в краях резекции, пациенту необходимо проводить хирургическое вмешательство в связи с повышенным риском рецидивного рака и метастазов в регионарные лимфатические узлы [43, 47].

Заключение

Учитывая риск злокачественной трансформации колоректальных аденом, их своевременная диагностика и удаление занимают одно из наиболее важных мест в системе вторичной профилактики колоректального рака.

Разработка алгоритма диагностики, лечения колоректальных аденом и последующего наблюдения пациентов позволит уменьшить количество радикальных операций, тем самым снизить экономические затраты, сохранить качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Risio, M.* The natural history of adenomas / M. Risio // *Best Pract Res Clin Gastrjentrrol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 271–280.
2. *Vatn, M. H.* The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: An autopsy study / M. H. Vatn, H. Stalsberg // *Cancer.* — 1982. — Vol. 49. — P. 819–825.
3. *Arminski, T. C.* Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations / T. C. Arminski, D. W. McLean // *Dis Colon Rectum.* — 1964. — Vol. 7. — P. 249–261.
4. *Eide, T. J.* Polyps of the large intestine in northern Norway / T. J. Eide, H. Stalsberg // *Cancer.* — 1978. — Vol. 42. — P. 2839–2848.
5. *Rickert, R. R.* Adenomatous lesions of the large bowel: An autopsy study / R. R. Rickert, O. Auerbach, L. Garfinkel // *Cancer.* — 1979. — Vol. 43. — P. 1847–1857.
6. *Stemmermann, G. N.* Diverticulosis and polyps of the large intestine: A necropsy study of Hawaii Japanese / G. N. Stemmermann, R. Yatani // *Cancer.* — 1973. — Vol. 31 — P. 1260–1270.
7. *Winawer, S. J.* The National Polyp Study: Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps / S. J. Winawer, A. G. Zauber, M. J. O'Brien // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70. — P. 1236–1245.
8. *Rex, D. K.* Screening colonoscopy in asymptomatic average risk persons with negative fecal occult blood tests / D. K. Rex, G. A. Lehman, R. H. Hawes // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 64–67.
9. *Lieberman, D. A.* Screening for colon malignancy with colonoscopy / D. A. Lieberman, F. W. Smith // *Am J Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 946–951.
10. *DiSario, J. A.* Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men / J. A. DiSario, P. G. Foutch, H. D. Mai // *Am J Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 941–945.
11. *Rogge, J. D.* Lowcost, office-based, screening colonoscopy / J. D. Rogge, M. F. Elmore, S. J. Mahoney // *Am J Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1775–1780.
12. *O'Brien, M. J.* The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas / M. J. O'Brien, S. J. Winawer, A. G. Zauber // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 371–379.
13. *Fearon, E. R.* Molecular genetics of colorectal cancer / E. R. Fearon // *Annu Rev Pathol.* — 2011. — Vol. 28. — P. 479–507.
14. *Shinya, H.* Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps: An analysis of 7,000 polyps endoscopically removed / H. Shinya, W. I. Wolff // *Ann Surg.* — 1979. — Vol. 190. — P. 679–683.
15. *Matek, W.* Is the adenoma-carcinoma sequence contradicted by the differing location of colorectal adenomas and carcinomas? / W. Matek, P. Hernanek, L. Demling // *Endoscopy.* — 1986. — Vol. 18. — P. 17–19.
16. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки / Т. А. Белоус [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2002. — № 4. — С. 50–55.
17. *Muto, T.* The evolution of cancer of the colon and rectum / T. Muto, H.J.R. Bussey, B.C. Morson // *Cancer.* — 1975. — Vol. 36 — P. 2251–2270.
18. *Аруин, Л. И.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
19. *Longacre, T. A.* Mixed hyperplastic adenomatous polyps / serrated adenomas. A distinct from of colorectal neoplasia / T. A. Longacre, C. M. Fenoglio-Preiser // *Am J Surg. Pathol.* — 1990. — Vol. 14. — P. 524–537.
20. *Matsumoto, T.* Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma / T. Matsumoto, M. Mizuno, M. Shimizu // *J Clin Pathol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 513–516.
21. *Huang, C. S.* Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway / C. S. Huang // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 2242–2255.
22. *Jaramillo, E.* Small colorectal serrated adenomas: endoscopic finding / E. Jaramillo // *Endoscopy.* — 1996. — Vol. 28. — P. 1–3.
23. *Bariol, C.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of colon and rectum / C. Bariol // *Mod Pathol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 417–423.
24. *Makinen, M. J.* Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma — prevalence, histological features, and prognosis / M. J. Makinen // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 193. — P. 286–294.
25. *Correa, P.* Epidemiology of polyps and cancer / P. Correa // Philadelphia, WB Saunders Co. — 1978. — Vol. 10. — P. 126–162.
26. *Eide, T. J.* Remnants of adenomas in colorectal carcinomas / T. J. Eide // *Cancer.* — 1983. — Vol. 51. — P. 1866–1872.
27. *Winawer, S. J.* The National Polyp Study: Temporal sequence of evolving colorectal cancer from the normal colon / S. J. Winawer, A. Zauber, B. Diaz // *Gastrointest Endosc.* — 1987. — Vol. 33. — P. 167.
28. *Vasen, H. F. A.* Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) / HFA Vasen, FM Nagengast, P Meera Khan // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1183–1184.
29. *Giovannucci, E.* Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men / E. Giovannucci, M. J. Stampfer, G. Colditz // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1992. — Vol. 84. — P. 91–98.
30. *Willett, W. C.* Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women / W. C. Willett, M. J. Stampfer, G. A. Colditz // *N Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1664–1672.
31. *Lund, E. K.* Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer / E. K. Lund, N. J. Belshaw, G. O. Elliott // *Proc Nutr Soc.* — 2011. — Vol. 70(2). — P. 194–204.
32. *Lipkin, M.* Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer / M. Lipkin, H. Newmark // *N Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 1381–1384.
33. *Shike, M.* The effect of dietary fat on human colonic cell proliferation / M. Shike, M. R. Al-Sabbagh, E. Friedman // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 401.
34. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis / J. A. Wilschut [et al.] // *Cfncr Causes Control.* — 2010. — Vol. 21. — P. 2287–2293.
35. *John, D. J. B.* Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer / D. J. B. John, F. T. McDermott, J. L. Hopper // *Ann Intern Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 785–790.
36. *Winawer, S. J.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps: National Polyp Study Workgroup / S. J. Winawer, A. G. Zauber, H. Gerdes // *N Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 82–87.
37. *Atkin, W. S.* Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas / W. S. Atkin, B. C. Morson, J. Cuzick // *N Engl J Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 658–662.
38. *Reinacher-Schick, A.* Surveillance strategies in patients after polypectomy / A. Reinacher-Schick, W. Schmiegel // *Dig Dis.* — 2002. — Vol. 20. — P. 61–69.
39. *Muto, T.* Small «flat adenoma» of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features / T. Muto, J. Kamiya, T. Sawada // *Dis Colon Rectum.* — 1985. — Vol. 28. — P. 847–851.
40. *Rembacken, B. J.* Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK / B. J. Rembacken, T. Fujii, A. Cairns // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1211–1214.
41. *Saitoh, Y.* Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in the North American population / Y. Saitoh, I. Waxman, A. B. West // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1657–1665.
42. *Smith, G. A.* Frequency of early colorectal cancer in patients undergoing colonoscopy / G. A. Smith, K. A. Oien, P. J. O'Dwyer // *Br J Surg.* — 1999. — Vol. 86. — P. 1328–1331.
43. *Markowitz, A. J.* Colorectal Polyp Management / A. J. Markowitz, S. J. Winawer // *CA Cancer J Clin.* — 1997. — Vol. 47. — P. 93–112.
44. *Becker, F.* Follow-up after colorectal polypectomy: a benefit-risk analysis of German surveillance recommendations / F. Becker, G. Nusko, J. Welke // *Int J Colorectal. Dis.* — 2007. — Vol. 22. — P. 929–939.
45. *Layer, G.* Screening of colorectal neoplasm / G. Layer, J. F. Riemann // *Radiology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 26–32.

46. De Wijkerslooth, T. R. Strategies in screening for colon carcinoma / T. R. de Wijkerslooth, P. M. Bossuyt, E. Dekker // *Neth J Med.* — 2011. — Vol. 69. — P. 112–119.

47. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer / M. F. Kaminski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 13. — P. 1795–1803.

Поступила 07.06.2011

УДК 616.36-004-022

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Бактериальные инфекции являются частым и тяжелым осложнением цирроза печени и развиваются у 15–35 % госпитализированных пациентов. Среди наиболее частых инфекций — спонтанный бактериальный перитонит, мочевиная инфекция, пневмония и бактериемия. Больные циррозом имеют разнообразные predisposing механизмы, такие как изменения ретикулоэндотелиальной системы, снижение опсонизирующей активности асцитической жидкости, дисфункция нейтрофилов. Более 25 % случаев смерти среди пациентов с циррозом печени связаны с бактериальными инфекциями.

Цель этой статьи — краткий обзор эпидемиологии, патогенеза, лечения, профилактики бактериальных инфекций при циррозе печени.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, бактериемия, пневмония.

CLINICALLY IMPORTANT BACTERIAL INFECTIONS IN CIRRHOSIS

D. I. Gavrilenko

Gomel State Medical University

Bacterial infections are a frequent and severe complication of cirrhosis that may present on admission or develop during hospitalization in 15–35 % of hospitalized cirrhotic patients. The most frequent infective complications include spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract infections, pneumonia and bacteremia. Patients with cirrhosis have of various facilitating mechanisms such as changes in the reticuloendothelial system, decreased opsonic activity of the ascitic fluid, neutrophil leukocyte dysfunction. Up to 25 % of cases of death in cirrhotic patients are related to bacterial infections.

This article aims to provide a brief overview of the epidemiology, pathogenesis, treatment and prophylaxis of bacterial infection in cirrhosis.

Key words: bacterial infection, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, bacteremia, pneumonia.

Кроме широко известных основных, «больших» осложнений цирроза печени (кровотечение из варикозных вен пищевода, портосистемная энцефалопатия, асцит), у 30–50 % больных выявляются не менее опасные бактериальные осложнения [1]. Они значительно утяжеляют течение цирроза печени (ЦП), ухудшают прогноз при этом заболевании. Среди наиболее частых инфекционных осложнений выделяют:

- спонтанный бактериальный перитонит (20–30 %);
- инфекции мочевыводящих путей (20 %);
- пневмонии (20 %);
- бактериемия (12 %) [2, 3].

Гораздо реже встречаются другие бактериальные осложнения, такие как сепсис, инфекции кожи и мягких тканей, спонтанная эмпиема плевры, инфекционный эндокардит, холангит.

В 25 % случаев инфекционные осложнения являются причиной смерти пациентов с циррозом [2, 3, 4]. Такая ситуация объясняется, с одной стороны, отсутствием четких клиниче-

ских признаков развития инфекции (частое бессимптомное течение), формальной оценкой факторов риска, и как следствие, несвоевременной диагностикой и профилактикой. С другой стороны, при ЦП развивается иммунодефицит, сходный с таковым при СПИДе [4, 5]. Комплекс иммунных нарушений формирует провоспалительный статус при отсутствии явной инфекции. У пациентов с ЦП нарушена выработка антител, факторов системы комплемента, выявляется дисфункция нейтрофилов, повышается уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α). Снижение фагоцитарной активности купферовских клеток и наличие портокавального шунтирования нарушает обезвреживание крови портальной системы и приводит к развитию эндотоксемии [2, 3, 6]. Таким образом, иммунный статус пациентов с ЦП оказывается скомпрометированным перед бактериальными событиями.

Независимыми предикторами бактериальных инфекций у больных циррозом выступают

гастроинтестинальное кровотечение, тяжелое течение заболевания (класс тяжести С по шкале Child-Pugh) [7]. Кроме того, факторами риска являются эндоскопические манипуляции, нахождение в отделении интенсивной терапии [4].

В исследованиях, проведенных разными авторами в период с 1985 по 1998 гг., продемонстрирован риск развития бактериальных осложнений после гастроинтестинального кровотечения. В группе этих пациентов, не получавших профилактическое лечение антибактериальными препаратами, распространенность бактериальных инфекций составила 44 %, в том числе бактериемия/спонтанный бактериальный перитонит — 25 % [8–14].

Спонтанный бактериальный перитонит

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — результат инфицирования асцитической жидкости (АЖ) у больных ЦП в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит) во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [15]. СБП считается характерным осложнением ЦП.

Патогенез

Основной механизм инфицирования АЖ — транслокация. Транслокационный путь подразумевает миграцию живых микроорганизмов из просвета кишечника в мезентериальные лимфоузлы, затем в системный кровоток (бактериемия), асцитическую жидкость. Основным очагом инфекции является тонкая кишка. Предиктором транслокации является класс тяжести ЦП: А — у 3 % больных, В — у 8 %, С — у 30 %.

Факторы, способствующие миграции бактерий через кишечную стенку:

— отек слизистой оболочки кишечника на фоне портальной гипертензии (транслокация может происходить через нормальную слизистую оболочку кишки);

— дефицит факторов местной защиты;

— снижение моторики тонкой кишки, и как следствие, развитие дисбактериоза [3, 16].

Факторы, способствующие инфицированию асцитической жидкости:

— низкий уровень белка в ней (< 10 г/л) — рассматривается как предиктор развития СБП;

— снижение IgA, IgG, компонентов комплемента, опсонизирующей активности асцитической жидкости;

— эпизод желудочно-кишечного кровотечения [17].

Этиология

СБП — в подавляющем большинстве случаев мономикробное поражение. В 60–70 % случаев возбудителями СБП являются грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), в 10–20 % отмечается

грамположительная флора — *Pneumococcus* и *Staphylococcus spp.* Анаэробная флора выявляется у 3–4 % пациентов. В единичных случаях этиологическим фактором СБП являются микобактерия туберкулеза, грибы [2, 3].

Клинические проявления

СБП выявляется чаще у больных с тяжелым ЦП. У 95 % пациентов, имеющих это инфекционное осложнение, диагностируется класс тяжести С по Child-Pugh [2, 3, 18].

Клинические проявления СБП неспецифичны, маскируются симптомами основного заболевания, а иногда и вовсе отсутствуют (10–30 %) [2, 3, 19]. Среди основных признаков: боли в животе — у 76–82 % пациентов, напряжение передней брюшной стенки — у 50 %, лихорадка — у 69–82 % больных. В некоторых случаях единственными проявлениями СБП могут быть уменьшение эффекта диуретиков, усугубление печеночной энцефалопатии.

Особая ситуация — больные циррозом печени с острым алкогольным гепатитом (ОАГ). ОАГ может быть причиной лихорадки, лейкоцитоза и болей в животе. У больных с тяжелым ОАГ высок риск бактериальных инфекций.

По рекомендации The International Ascites Club, диагноз СБП, установленный на основании только клинических симптомов, не является приемлемым [19].

Диагностика

Диагноз СБП основывается на исследовании АЖ. Повторные исследования АЖ обязательны при наличии симптомов и (или) лабораторных признаков, указывающих на развитие инфекции.

Показания для выполнения диагностического парацентеза:

— признаки перитонита — боль в животе, напряжение передней брюшной стенки, нарушение кишечного транзита (диарея, кишечная непроходимость);

— системные проявления инфекционного процесса — лихорадка, лейкоцитоз, бактериемия;

— появление и (или) нарастание без видимых причин симптоматики печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности;

— состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение;

— артериальная гипотензия.

Исследование асцитической жидкости

Исследование (АЖ) включает рутинные тесты: подсчет числа клеток с дифференциацией, концентрация альбумина + сывороточный альбумин, а также дополнительные исследования: амилаза, рН, глюкоза, лактатдегидрогеназа, триглицериды, карциноэмбриональный антиген. Сывороточно-асцитический градиент альбумина (САГА) определяют по формуле: САГА = сывороточный альбумин – альбумин асцитической жидкости (определение альбу-

мина сыворотки проводится в день исследования АЖ). Если сывороточный градиент более или равен 10 г/л — подтверждается наличие портальной гипертензии. Если сывороточно-асцитический градиент менее 10 г/л — портальной гипертензии нет (достоверность около 97 %) [20].

Культуральное исследование АЖ является высокоспецифичным, но, учитывая низкую чувствительность (20–45 % и лишь при использовании специальных флаконов — 93 %), не позволяет при отрицательном результате посева исключить бактериальное поражение брюшины [19, 21]. Посев АЖ для выявления микробиологической культуры выполняется на кровяные среды у постели пациента. Обычно для этого используется не менее 10 мл АЖ [3, 19].

Диагноз СБП в зависимости от степени доказательности может быть определенным или предположительным (таблица 1). Следует заметить, что лечение не должно откладываться у пациентов с предположительным диагно-

зом в ожидании результатов положительных культур АЖ [3, 19, 20, 21].

Альтернативные методы диагностики

Следует отметить, что традиционный метод подсчета лейкоцитов (в счетной камере с использованием микроскопа) в АЖ, по мнению врачей-лаборантов, трудоемок и в некоторой степени субъективен. Поэтому наряду с традиционным методом для подсчета лейкоцитов в АЖ предложено использовать автоматический гематологический анализатор. Тем более, что существуют клинические исследования, проведенные Angeloni et al., Cereto et al., доказывающие, что использование автоматического анализатора является надежным и быстрым методом [15, 18, 22, 23]. Являясь основным критерием диагностики СБП, метод подсчета количества нейтрофилов в АЖ не дает возможности для индивидуального подбора антибиотикотерапии, но ускоряет ее эмпирическое назначение.

Таблица 1 — Диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита

Степень доказательности диагноза	Критерии
Определенный	Положительные культуры асцитической жидкости (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>S. pneumonia</i> и др.) Повышение абсолютного содержания нейтрофилов в АЖ (> 250 клеток/мм ³) Отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции Культуры АЖ могут быть положительными до нейтрофильного ответа
Предположительный	Отрицательные культуры асцитической жидкости Содержание > 250 нейтрофилов/мм ³ в асцитической жидкости Лихорадка, озноб Боли в животе, напряжение передней брюшной стенки, уменьшение перистальтических звуков

Кроме того, существуют другие методы диагностики СБП. Так, М. Д. Ардатская и соавт. [24], предложили способ определения инфицированного выпота брюшной полости на основании определения в АЖ количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, изомаляной и др.), которые являются метаболитами анаэробной и аэробной микрофлоры. Для отдельных микроорганизмов характерен свой качественный и количественный состав жирных кислот. Метод позволяет определить инфицированность АЖ и верифицировать микробный состав. Чувствительность метода составляет $94 \pm 2\%$, специфичность — $92 \pm 2\%$. Среди достоинств метода называется быстрота получения результатов (35 мин), низкая стоимость исследования.

В литературных источниках описан также способ определения инфекционного процесса в

стерильных биологических средах методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Определение возбудителя инфекционного процесса производится без предварительного посева биологического материала, по наличию маркеров, специфичных для данного рода, вида, группы микроорганизмов. Для идентификации микст-инфекции используется банк химического состава микроорганизмов, который может дополняться введением сведений о вновь обнаруженных возбудителях [25].

Один из альтернативных методов для быстрой «прикроватной» диагностики СБП — использование тест-полосок для определения количества лейкоцитов в АЖ. Метод основан на определении активности эстеразы лейкоцитов, позволяет быстро и относительно просто обнаруживать лейкоциты в АЖ «у кровати пациента». Положительные результаты теста ускоряют эмпирическое назначение антибиотиков. Особенно актуальным методом представляется в условиях недо-

ступности других методов исследования АЖ [26, 27].

Лечение

Основным направлением в лечении СБП является антибактериальная терапия

Показаниями к началу лечения антибиотиками является определенный или предположительный диагноз СБП. Лечение не должно откладываться у пациентов с предположительным диагнозом в ожидании результатов положительных культур АЖ. Антибактериальная терапия назначается даже в случае, когда количество нейтрофилов в АЖ < 250 кл/мм³, но при этом получены положительные результаты культур АЖ у пациентов, имеющих признаки инфекции (таблица 2).

Адьювантная терапия СБП включает:

— внутривенную регидратацию кристаллоидами или коллоидами (альбумин предпочтительнее). Следует помнить, что хлорид натрия может усилить асцит;

— нутритивную поддержку (увеличение содержания белка до 1,5 г/кг/сут, назначение аминокислот, в том числе разветвленных) [21].

Контроль эффективности лечения СБП осуществляют путем повторных исследований АЖ. При этом возможны следующие варианты результатов контрольных исследований АЖ, определяющих дальнейшую тактику ведения больного и решения:

1) число нейтрофильных лейкоцитов ниже и культуры отрицательны — следует продолжить лечение тем же антибиотиком;

2) число нейтрофильных лейкоцитов выше, а культуры выявили новый микроорганизм — следует сменить антибиотик;

3) культуры выявили тот же микроорганизм — следует предположить вторичный бактериальный перитонит [2, 20].

Таблица 2 — Эмпирическая антибактериальная терапия СБП

Параметры	Характеристики
Антибиотики широкого спектра действия, не обладающие нефротоксичным эффектом (согласно различным руководствам)	Цефалоспорины 3-го поколения, например, цефотаксим — (в/в 2 г каждые 8 часов, курс 5 дней (эффективен как и 10-дневный курс) [20, 28]
	Цефалоспорины 3-го поколения, например, цефотаксим — 4 г/сут. в 2–4 приема, цефтриаксон — 1,0 г/сут. в/в, минимум 5 дней, желательны 8 дней (медиана времени снижения нейтрофилов до уровня < 250 клеток / 1мм ³ = 8 дней) [2, 3]
	Клинические протоколы Министрства здравоохранения Республики Беларусь: цефотаксим — 2,0 г 2 раза в сут. внутривенно 5 дней [21]
Альтернатива	Амоксициллин/клавуланат (или амоксициллин/сульбактам) — в/в, далее внутрь [2, 3]
Альтернатива	Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) при отсутствии нарушения функции почек, энцефалопатии, гастроинтестинального кровотечения, кишечной непроходимости или шока и низкой распространенности резистентности к фторхинолонам [2, 3, 20]
У пациентов с очевидной положительной динамикой возможен переход от в/в введения антибиотиков к приему внутрь (обычно после 2 дней в/в лечения) [3, 20]	

Прогноз

Госпитальная летальность, ассоциирующаяся со СБП, составляет 30–50 %. Показатель 1-летней выживаемости больных, перенесших эпизод СБП — 20–70 %. Развивающиеся гемодинамические нарушения значительно повышают риск развития гепаторенального синдрома [2, 3, 7].

Профилактика

Первичная и вторичная (после эпизода СБП) профилактика достигается селективной деконтаминацией грамотрицательной микрофлоры кишечника. С этой целью на длительное время назначаются плохо абсорбируемые антибактериальные препараты — норфлоксацин 400 мг/сут или ко-тримакозол 1 доза 5 дней в неделю. Антибиотики назначаются в группах с высоким риском СБП: госпитализированным с гастроинтестинальным кровотечением, пациентам, перенесшим эпизод СБП. Риск рецидива

СБП, вызванного грамотрицательными микроорганизмами, снижается с 60 до 3 % при оральном использовании норфлоксацина [2, 3].

Альтернативная (неантибактериальная профилактика)

В настоящее время разработаны неантибактериальные методы профилактики СБП. К ним относятся:

— назначение прокинетики, которые ускоряют кишечный транзит, при этом уменьшается избыточный рост и транслокация бактерий (установлено в экспериментальных исследованиях);

— использование пробиотиков. Однако метод коррекции кишечной микрофлоры с использованием пробиотиков (*Lactobacillus*) показал недостоверные положительные результаты [2, 7].

Бактериemia

Бактериemia — клинический эпизод с одной или более положительной культурой крови, в случае исключения вероятности ее контаминации [3, 16].

В норме кровь стерильна. Транзиторная бактериemia может быть результатом различных хирургических манипуляций, но она всегда купируется спонтанно при отсутствии у больного иммунодефицита.

Различают внебольничный и внутрибольничный (нозокомиальный) варианты бактериемии.

Внебольничная бактериemia — эпизод СБП, диагностированный в течение 72 часов с момента поступления в стационар, при условии наличия признаков бактериемии в момент госпитализации.

Нозокомиальная бактериemia — эпизод СБП, диагностированный в течение 72 часов с момента поступления в стационар, при отсутствии признаков в момент госпитализации [3, 16].

Этиология

Внебольничная бактериemia — 70 % культуропозитивных случаев СБП имеют этиологическим фактором *E. coli* и *Klebsiella*.

В развитии нозокомиальной бактериемии основную роль играет грамположительная микрофлора — 70 % культуропозитивных случаев СБП, причем в 25 % — метициллин-резистентный *S. aureus* [3, 16].

Диагностика

Большинство микробиологических лабораторий при условии их достаточного финансирования предпочитает использовать для выделения гемокультур готовые коммерческие флаконы. Это связано с тем, что среды лабораторного приготовления, как правило, являются недостаточно питательными, а газовый состав флакона не обеспечивает оптимального культивирования микроорганизмов, находящихся в образце крови. Поэтому и частота выделения микроорганизмов из крови при использовании флаконов лабораторного приготовления существенно ниже, чем при использовании готовых коммерческих флаконов.

Флаконы, изготавливаемые промышленным путем (коммерческие), можно разделить на 2 группы:

— для ручного культивирования (manual blood culture bottles);

— для автоматического культивирования (blood culture bottles for automated blood culture systems).

Последние отличаются наличием встроенного в днище флакона колориметрического (Bact/Alert) или флуоресцентного (Bactec 9000) сенсора и присутствием в жидкой основе различных адсорбирующих добавок для удаления из нее потенциально токсических органических компонентов, в том числе антибиотиков. Современные автоматические методы

исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост микроорганизмов уже в течение первых 24 ч инкубации (сенсор), что позволяет еще через 24–48 ч получить точную идентификацию возбудителя и его антибиотикограмму.

Клиническое значение бактериемии

Бактериemia — тяжелое осложнение ЦП и фактор, уменьшающий выживаемость больных ЦП [3, 16].

Синдром системного воспалительного ответа и сепсис

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО/SIRS) — это результат суммарных эффектов распространяющихся провоспалительных медиаторов, которые формируют системную воспалительную реакцию [3]. Выделяют три стадии течения ССВО:

— локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию;

— выброс малого количества цитокинов в системный кровоток;

— генерализация воспалительной реакции.

В ситуации, когда регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, повреждающие эффекты цитокинов и других медиаторов приводят к полиорганной дисфункции [7].

У пациентов с ЦП существуют особенности ССВО. В исследованиях установлено, что при циррозе в сыворотке крови более низкий уровень белка С, который будучи активированным обладает противовоспалительным и противоапоптотическим действием [29, 30]. Повышен уровень липополисахаридов (дериwат граммотрицательных бактериальных токсинов), которые стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [3]. Также более выражены циркуляторные гемодинамические нарушения вследствие повышенной продукции оксида азота (NO). Кроме того, повышенная продукция S-нитрозотиола (одна из циркулирующих форм NO) приводит к подавлению агрегации тромбоцитов и недостаточности первичного гемостаза, что еще более повышает риск варикозного кровотечения у больных ЦП [14, 31].

Констатировать ССВО можно при наличии двух и более из перечисленных признаков:

— температура тела $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$;

— тахикардия > 90 уд./мин;

— частота дыхательных движений > 20 /мин;

— количество лейкоцитов $> 12 \times 10^9$ /л или $< 4 \times 10^9$ /л (или наличие $> 10\%$ молодых форм) [7].

Сепсис относится к синдрому системного воспалительного ответа, при котором подтверждена бактериальная инфекция, например, получены положительные культуры крови [7].

Пациенты с циррозом имеют относительно больший риск смерти от сепсиса, чем пациенты без цирроза [32].

Пневмония

Пневмония наблюдается у ~ 20 % больных ЦП, наиболее часто при алкогольной этиологии заболевания. В качестве этиологического фактора преобладает грамотрицательная флора — *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*). В развитии госпитальной пневмонии чаще виновны грамотрицательные палочки и *Staphylococci*. Интубация трахеи, длительное применение зонда Блэкмора по поводу варикозного кровотечения являются предрасполагающими факторами для развития пневмонии у таких пациентов [33].

Клиника

Клиническая картина в большинстве случаев стертая: субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне предшествующей лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии.

Диагностика

Для диагностики пневмонии при ЦП используются традиционные физикальные и рентгенологические методы исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидроторакса. На фоне печеночного гидроторакса в 13–15 % может развиваться еще одно инфекционное осложнение — спонтанная бактериальная эмпиема плевры [34, 35].

Лечение

В связи с тем, что длительность бактериологического исследования мокроты составляет 4–5 суток, практикуется эмпирическая антибиотикотерапия, которая должна включать препараты широкого спектра действия — цефотаксим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, имипенем. После получения результатов посева мокроты возможно применение других антибактериальных препаратов по общепринятым схемам с учетом их потенциальной гепатотоксичности [33].

Мочевая инфекция

Мочевая инфекция наблюдается ~ у 20 % больных ЦП. Обычно она протекает в виде бессимптомной бактериурии. В большинстве случаев из мочи высеивается *E. coli*. Мочевая инфекция не приводит к летальному исходу, но является причиной бактериемии [33].

Диагностика

О наличии явного воспалительного процесса мочевого тракта у всех пациентов, включая женщин без симптомов заболевания, свидетельствует лейкоцитурия (более 15 клеток в поле зрения) и обнаружение более 10^5 бактерий в 1 мл мочи.

Лечение

Препаратами выбора для лечения мочевой инфекции являются фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин) при условии низкой рас-

пространенности хинолонустойчивых штаммов *E. coli*, а также амоксициллин/клавуланат [33].

Заключение

Проблема диагностики бактериальных инфекций при ЦП остается актуальной в современной медицине. Традиционно используемые методы диагностики трудоемки, в некоторых случаях субъективны. Поэтому необходимо сосредоточить внимание на разработке и внедрении более точных и быстрых методов диагностики инфекционных осложнений при циррозе печени. На выходе это приведет к улучшению прогноза при бактериальных инфекциях при циррозе и существенному снижению затрат на лечение таких больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis / A. Pardo [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — P. 858–863.
2. *Garsia-Tsao, G.* Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / G. Garsia-Tsao // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
3. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.]. On behalf the International Ascites Club // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
4. *Bram, O. S.* Infectious complications of cirrhosis / O. S. Bram // *Current Gastroenterology Reports*. — 2001. — Vol. 3. — P. 285–292.
5. *Christou, L.* Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis / L. Christou, G. Pappas, M. E. Falagas // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 102. — P. 1510–1517.
6. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease / C. Fiuza [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2000. — Vol. 182. — P. 526–533.
7. *Tandon, P.* Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon, G. Garsia-Tsao // *Seminars in liver disease*. — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 36–42.
8. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage / A. Rimola [et al.] // *Hepatology*. — 1985. — Vol. 5. — P. 463–467.
9. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage / G. Soriano [et al.] // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 1267–1272.
10. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage / M. Blaise [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20. — P. 34–38.
11. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study / B. Bernard [et al.] // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1828–1834.
12. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection / A. Pauwels [et al.] // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 802–806.
13. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding / W. J. Hsieh [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 962–966.
14. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage / J. Gouliis [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27. — P. 1207–1212.
15. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis / O. Riggio [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5689–5694.
16. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease / J. Almelida [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1493–1502.
17. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels / C. Guarner [et al.] // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117. — P. 414–419.
18. *Koulaouzidis, A.* Spontaneous bacterial peritonitis / A. Koulaouzidis, S. Bhat, A. A. Saeed // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1042–1049.
19. *Rimola, A.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / A. Rimola [et al.] // *International Ascites Club. // J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
20. WGO-OMGE Practice Guideline: Condition: Management of ascites complicating cirrhosis in adults // (c)http://www.omge.org.

21. Силивончик, Н. Н. Лихорадка, лейкоцитоз и бактериальные инфекции при циррозе печени / Н. Н. Силивончик // *Здравоохранение*. — 2009. — № 2. — С. 49–52.
22. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis / S. Angeloni [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2003. — Vol. 98. — P. 1844–1848.
23. Cereto, F. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / F. Cereto, J. Genesca, R. Segura // *Am J Gastroenterol*. — 2004. — Vol. 99. — P. 1400.
24. Патент РФ 2002122771/15. Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников // Приоритет от 26.08.2002 г.
25. Патент РФ №97117426/14 (018498). Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма / Г. А. Осипов, Н. В. Белобородова // Приоритет от 21.10.97 г.
26. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips / Thévenot, T. [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. — 2004. — Vol. 6 (16). — P. 579–583.
27. Nobre, S. R. Value of reagent strips in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / S. R. Nobre, J. E. Cabral, C. Sofia // *Hepatogastroenterology*. — 2008. — Vol. 55(84). — P. 1020–1023.
28. Runyon, B. A. AASLD Practice Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis / B. A. Runyon // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 1–16.
29. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard [et al.] // *N Engl J Med*. — 2001. — Vol. 344. — P. 699–709.
30. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway / M. Riewald [et al.] // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — Vol. 1880–1882.
31. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding / S. Vivas [et al.] // *Dig Dis Sci*. — 2001. — Vol. 46. — P. 2752–2757.
32. Foreman, M. G. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the national hospital discharge survey / M. G. Foreman, D. M. Mannino, M. Moss // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — P. 1016–1020.
33. Yang, Y. Y. Bacterial infections in patients with cirrhosis / Y. Y. Yang, H. C. Lin // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2005. — Vol 68(10). — P. 447–451.
34. Use of Reagent Strips for the Rapid Diagnosis of Spontaneous Bacterial Empyema / J. Castellote [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 39(4). — P. 278–281.
35. Chen, T. A. Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax / T. A. Chen, G. H. Lo, K. H. Lai // *J Chin Med Assoc.* — 2003. — Vol. 66. — P. 579–586.

Поступила 21.09.2011

УДК 616.006.52 (476.2)

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСАМИ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА

А. Н. Волченко, В. Н. Беляковский

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты аналитического исследования типа «случай-контроль» по изучению факторов, ассоциированных с повышенным риском инфицирования папилломавирусами высокого канцерогенного риска в общей популяции женщин и группе до 30 лет. В исследовании показана связь хронического воспаления (ОШ 18,1; 95 % ДИ 2,4–133,8), патологических состояний зоны трансформации эпителия шейки матки (ОШ 5,0; 95% ДИ 1,2–21,6), инфицирования урогенитальными инфекциями (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,1), полового поведения (ОШ 3,0; 95 % ДИ 1,8–4,9), курения (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6) и употребления алкоголя (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,1) с повышенным риском инфицирования. Напротив, жизнь в семье (ОШ 0,7; 0,5 % ДИ 0,5–0,97) и стабильный половой партнер (ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,2–0,6) являются факторами, ассоциированными с низкой частотой инфицированности ВПЧ ВКР.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, факторы риска инфицирования.

FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH RISK FOR CARCINOGENIC HPV INFECTION

A. N. Volchenko, V. N. Belyakovsky

Gomel State Medical University

The article presents the results of analytical case-control study of the identifying factors associated with high carcinogenic risk for HPV infection in general women`s population and in group under 30.

The study reveals a correlation between the high risk for the HPV-infection and chronic inflammation (OR 18,1; 95 % CI 2,4–133,8), pathological transformation zone of cervical epithelium (OR 5,0; 95 % CI 1,2–21,6), urogenital infection (OR 2,2; 95 % CI 1,6–3,1), sexual conduct (OR 3,0; 95 % CI 1,8–4,9), smoking (OR 1,7; CI 1,1–2,6), drinking (OR 1,5; CI 1,0–2,1). On the contrary, married status (OR 0.7; 0,5 % CI 0,5–0,97) and stable sexual partner (OR 0,3, 95 % CI 0,2–0,6) were factors associated with low prevalence of HPV infection.

Key words: human papillomavirus, infection risk factors.

Введение

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярных исследований было доказано, что инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) является главным этиоло-

гическим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ), тогда как ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР) вызывают преимущественно кондиломы наружных половых органов (НПО) [1]. Также приводятся сведе-

ния, что ВПЧ-инфекция носит в основном временный характер и только в небольшом проценте случаев может длительно сохраняться и вызывать злокачественную трансформацию эпителия шейки матки (ШМ) [2]. Максимальная инфицированность папилломавирусами регистрируется в молодом возрасте [2, 3].

На инфицирование папилломавирусами и их персистенцию влияют также различные факторы как со стороны макроорганизма, так и со стороны внешней среды и образа жизни. К ним относят количество половых партнеров [4], раннее начало половой жизни [5], количество родов [6], питание [7], наличие генитальных инфекций [8, 9], курение [7, 10, 11]. Социально-экономический уровень не влияет на персистенцию ВПЧ, однако образование ниже средне-специального все же связано с повышенным риском прогрессирования папилломавирусной инфекции (ПВИ) [12].

В литературных источниках приводятся различные данные, касающиеся влияния курения на течение ПВИ. Некоторые исследования показывают, что курение повышает риск РШМ среди ВПЧ-положительных женщин [11]. В исследованиях *in vitro* Алам и др. [13] показано, что инкубация клеток шейки матки с бензпиреном — основным канцерогеном сигаретного дыма стимулирует более высокие уровни синтеза вирионов в ВПЧ-инфицированных клеточных линиях. Так как бензпирен обнаруживается в цервикальной слизи курящих [14], курение может привести к увеличению вирусной нагрузки ВПЧ-инфекции. Этот факт дает возможность предположить, что отказ от курения поможет снизить ксенобиотическую нагрузку на организм и предотвратить прогрессирование ВПЧ-инфекции.

Важным звеном в национальных профилактических программах является определение распространенности факторов повышенного риска инфицирования в каждой конкретной популяции для разработки мер профилактики РШМ.

Цель исследования

Определить факторы, ассоциированные с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР в группе женщин всех возрастов и у женщин до 30 лет.

Материалы и методы исследования

Было проведено клинико-эпидемиологическое обследование на носительство ВПЧ ВКР женщин, считающих себя здоровыми, посетивших учреждения здравоохранения для профилактического медицинского осмотра в г. Гомеле и Гомельской области в 2009–2010 гг. Условием включения было согласие женщин на участие в проекте, заполненная анкета по изучению факторов риска, удовлетворительное качество цервикальных мазков для проведения молекулярно-

генетических и цитологических исследований. Условие исключения: наличие дисплазий и РШМ в анамнезе. Согласно изложенным критериям были выбраны 1023 женщины в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст $32,0 \pm 0,3$ года).

Всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование, в ходе которого брались мазки из цервикального канала и собирались анамнестические данные. Определение ДНК ВПЧ и генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) проводилось методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», («Амплиценс», Россия). Также в мазках определялась ДНК *Herpes simplex I–II*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* («АмплиСенс® HSV I–II EPh», «АмплиСенс® HSV I, II–FL», «АмплиСенс® Chlamydia trachomatis — FL», «АмплиСенс® Mycoplasma hominis EPh», «АмплиСенс® Ureaplasma spp. EPh»).

При обнаружении ДНК ВПЧ ВКР или при неудовлетворительном цитологическом заключении женщинам выполнялось углубленное исследование с применением расширенной кольпоскопии, прицельной биопсии и последующим гистологическим изучением биоптата.

Для изучения факторов, ассоциированных с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР, были отобраны результаты клинико-эпидемиологического обследования женщин с удовлетворительными цитологическими заключениями ($n = 886$). В контрольную группу попали женщины с отрицательными результатами определения ДНК ВПЧ ВКР ($n = 614$), группу исследования — лица с положительным результатом ($n = 272$). Средний возраст в группах — $33,8 \pm 0,4$ и $28,4 \pm 0,5$ соответственно, различия статистически значимы ($p = 0,001$). Во избежание влияния возраста на результат дальнейшего анализа были отобраны пары женщин так, что каждой ВПЧ-инфицированной женщине определенного возраста соответствовала ВПЧ-отрицательная женщина того же возраста (261 пара), и проведен анализ типа «случай-контроль».

Учитывая, что инфицированность папилломавирусами максимальная в молодом возрасте [2], дополнительно были изучены факторы повышенного риска инфицирования в этой возрастной группе. Для этого были выбраны пары «случай-контроль» в возрасте до 30 лет (172 пары).

Анализировались результаты анкетирования (уровень образования, социальный статус, семейное положение, половое поведение, репродуктивная функция, методы контрацепции, вредные привычки и др.), которые сопоставлялись с данными клинических и лабораторных исследований.

Для анализа влияния различных факторов на инфицированность использовалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ), различия между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение долей проводилось при помощи двухстороннего t-критерия.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического исследования распространенность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин (n = 1023) составила 35,6 %, в возрасте до 30 лет (n = 490) — 48,6 % и была статистически значимо выше (p = 0,0001).

При проведении углубленного исследования в общей популяции была выявлена и морфологически подтверждена 91 ЦИН различной степени тяжести, причем 50 из них в группе женщин до 30 лет. Результаты выявления ДНК

ВПЧ ВКР при различных состояниях ШМ представлены на рисунке 1.

В группе женщин до 30 лет с удовлетворительным цитологическим заключением статистически более часто встречается ДНК ВПЧ ВКР, чем в общей популяции (p = 0,0001). Также более часто в этой группе женщин обнаруживается носительство ВПЧ-инфекции и при патологических состояниях ШМ. Так, в 100 % случаев при выявлении ЦИН II–III была детектирована ДНК ВПЧ ВКР и в 62,5 % при выявлении ЦИН I или цитологических маркеров ВПЧ-инфекции (койлоцитоз, дискариоз) (при сравнении с частотой встречаемости ДНК ВПЧ ВКР в общей популяции различия статистически не значимы, p = 0,2 и p = 0,06 соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки, внедрения и использования мероприятий по профилактике РШМ в молодом возрасте.

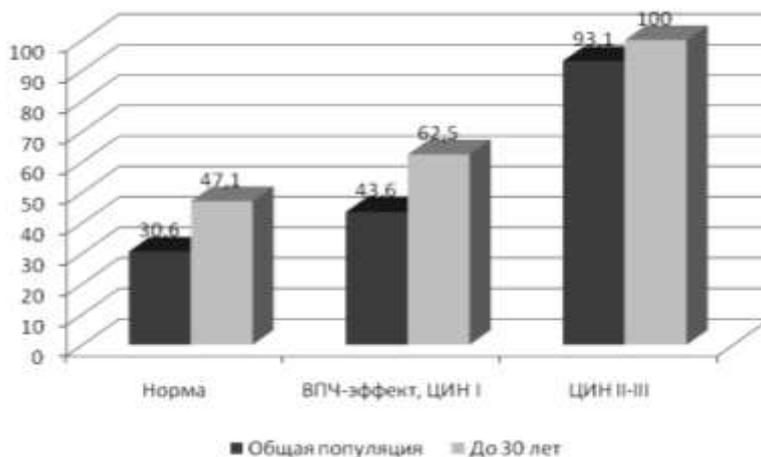


Рисунок 1 — Частота встречаемости ВПЧ ВКР при различных состояниях ШМ

Для выявления состояний ШМ и возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП), при наличии которых повышена

вероятность ко-инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований (таблица 1).

Таблица 1 — Влияние ИППП и состояний ШМ на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин (n = 261 пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
ДНК ВПЧ НКР	11	81,8	5,0 (1,04–23,4)	0,059
ДНК ИППП	296	58,4	2,2 (1,6–3,1)	0,00001
ДНК HSV I–II типа	9	88,9	8,2 (1,02–66,2)	0,04
ДНК Ureaplasma spp.	277	58,8	2,1 (1,5–3,0)	0,00001
ДНК Mycoplasma hominis	74	66,2	2,1 (1,3–3,7)	0,003
ДНК Chlamydia trachomatis	15	53,3	1,1 (0,4–3,1)	0,9
Цервицит	44	97,7	18,1 (2,4–133,8)	0,00001
Псевдоэрозия/эрозия	29	93,1	5,0 (1,2–21,6)	0,03
Эктопия	80	71,3	0,7 (0,4–1,3)	0,3
Ацетобелый эпителий	53	83,0	1,8 (0,8–3,9)	0,1
Атипичные сосуды	8	100,0	2,7 (0,3–22,0)	0,6
Эктропион	27	85,2	2,1 (0,7–6,0)	0,3

Наботовы кисты	17	82,4	2,5 (1,2–5,1)	0,01
Кондиломы НПО	19	73,7	3,0 (1,1–8,6)	0,053

Хроническое воспаление, наботовы кисты, морфологически подтвержденная псевдоэрозия ассоциированы со значительной частотой инфицирования ВПЧ ВКР в любом возрасте. Инфекции цервикального канала, поддерживающие воспаление, в том числе вызванные условно-патогенными возбудителями (*Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*), также связаны с повышенным риском носительства папилломавирусов. Это подтверждает необходимость лечения подобных состояний и элиминации микроорганизмов.

Обнаружение ДНК HSV I–II типа более, чем в 8 раз повышает вероятность ко-инфицирования ВПЧ ВКР. Язвенные герпетические поражения ШМ, вероятно, способствуют скорейшему достижению ВПЧ клеток базального слоя эпителия. Кроме того, воспаление, индуцированное HSV I–II типа, препятствует формированию эффективной иммунной реакции, подавляя Т-хелперный клеточный ответ [9, 15].

Инфицированность же *Chlamydia trachomatis* не была ассоциирована с ВПЧ-статусом в исследовании. В различных работах, где исполь-

зовался метод ПЦР для детекции микроорганизмов, показана как связь хламидийной и папилломавирусной инфекций [16], так и независимое их носительство [17].

Кондиломатоз НПО является одним из клинических проявлений ПВИ, вызванной ВПЧ НКР [1]. В исследовании показано, что обнаружение ДНК ВПЧ НКР ассоциировано с увеличенными в 5 раз шансами одновременной детекции и ДНК ВПЧ ВКР, однако частота встречаемости ДНК ВПЧ НКР в цервикальном канале в популяции очень мала и различия находятся на границе статистической значимости ($p = 0,059$) (во всей когорте обследованных ДНК ВПЧ НКР в цервикальном мазке была детектирована у 11 из 277 человек, что составило 4 %). Клинические проявления инфицирования ВПЧ НКР — кондиломы НПО встречаются в 3 раза чаще у ВПЧ-инфицированных ($p = 0,05$).

Для выявления социально-поведенческих факторов, ассоциированных с повышенной вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы анкетные данные (таблица 2).

Таблица 2 — Влияние социально-поведенческих факторов на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин (n = 261 пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих первый признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
Высшее образование/средне специальное	188	48,9	0,9 (0,6–1,3)	0,5
Законченное специальное образование/ незаконченное	322	50,6	1,1 (0,8–1,5)	0,7
Служащие/рабочие	227	53,3	1,2 (0,8–2,0)	0,3
ВУЗ/СУЗ	160	47,5	0,7 (0,1–3,1)	0,9
Работающие/студенты, не работающие	327	51,7	1,2 (0,8–1,7)	0,3
Замужем/не замужем	230	44,8	0,7 (0,5–0,97)	0,03
Одинокая/замужем	171	53,2	1,4 (0,9–2,1)	0,09
Гражданский брак/замужем	78	56,4	1,6 (0,95–2,7)	0,08
Разведена/замужем	42	54,8	1,5 (0,8–2,9)	0,2
Курение/отсутствие курения	104	60,6	1,7 (1,1–2,6)	0,02
Курение до 5 лет/отсутствие курения	64	60,9	1,7 (1,01–3,0)	0,053
Курение более 5 лет/отсутствие курения	40	60,0	1,7 (0,9–3,2)	0,1
Употребление алкоголя/нет	163	56,4	1,5 (1,0–2,1)	0,047

В настоящем исследовании в общей популяции женщин обнаружена связь курения (в частности, до 5 лет) и повышенной вероятности инфицирования ВПЧ ВКР. В данном случае курение выступает как поведенческий фактор, облегчающий общение. С увеличением стажа курения различия в уровнях инфицированности папилломавирусами статистиче-

ски не значимы в связи с небольшим числом наблюдений. Замужний статус был ассоциирован с низкой частотой носительства ВПЧ ВКР.

Для выявления факторов репродуктивного анамнеза, ассоциированных с повышенной вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы анкетные данные (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние полового поведения, репродуктивной функции на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин (n = 261 пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих первый признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
Начало половой жизни до 18 лет/после	173	52,6	1,2 (0,8–1,9)	0,4
1 половой партнер/более одного	151	35,1	0,3 (0,2–0,6)	0,00001
2–6 партнеров/1 партнер	212	83,0	3,0 (1,8–4,9)	0,00001
Более 7 партнеров/1 партнер	68	47,1	2,3 (1,2–4,2)	0,008
Беременность в анамнезе/нет	275	46,2	0,7 (0,4–1,02)	0,07
Роды в анамнезе/нет	221	45,7	0,7 (0,4–1,1)	0,1
Аборт в анамнезе/нет	147	51,7	1,0 (0,6–1,8)	1,0
Выкидыш в анамнезе/нет	26	42,3	0,5 (0,1–1,7)	0,4
Применение контрацепции/нет	423	49,4	0,9 (0,6–1,4)	0,7
Небарьерные средства/не использование контрацепции	159	53,5	1,04 (0,6–1,8)	0,2
Оральные контрацептивы/не использование контрацепции	29	51,7	0,97 (0,4–2,2)	0,3
Презерватив/не использование контрацепции	151	42,4	0,7 (0,4–1,1)	0,1
Сочетание барьерных и др. средств/не использование контрацепции	112	52,7	1,01 (0,6–1,7)	0,6

Проведенный анализ подтвердил связь носительства ВПЧ ВКР с наличием более одного полового партнера во всех возрастных группах.

В исследовании не выявлено преимуществ использования барьерных средств контрацепции для снижения риска инфицирования папилломавирусами. Это может объясняться более низкой эффективностью презервативов в отношении защиты от вирусных инфекций по сравнению с бактериальными и неправильным их использованием [3, 18].

При изучении распространенности вышеописанных факторов и их ассоциаций с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР в группе женщин до 30 лет была отмечена такая же тенденция, что и в общей популяции. Дополнительными факторами повышенного риска инфицирования в молодом возрасте является отсутствие постоянного полового партнера (одинокие) (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,01–2,7; $p = 0,04$). Статистически значимо не связаны с инфицированностью ВПЧ ВКР наличие кондилом НПО (ОШ 2,6; 95 % ДИ 0,8–8,8), курение до 5 лет (ОШ 1,4; 95 % ДИ 0,7–2,6) и употребление алкоголя (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,4). Выявление ДНК HSV I–II типа в цервикальном канале (ОШ 7,3; 95 % ДИ 0,9–59,6) в силу небольшого числа наблюдений также статистически значимо не связано с повышенной частотой коинфицирования ВПЧ ВКР, однако высокое значение верхней границы доверительного интервала свидетельствует о влиянии этого фактора на персистенцию ВПЧ ВКР.

Заключение

Нами было выявлено, что большая частота носительства ВПЧ ВКР отмечается у женщин до 30 лет и составляет 48,6 %, в общей популяции женщин — 35,6 % ($p = 0,0001$).

Выявление ВПЧ ВКР часто сочетается с обнаружением возбудителей ИППП (HSV I–II типа, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, ВПЧ НКР) и сопровождается наличием хронического цервицита и фоновой патологии ШМ (наботовых кист, эрозий и псевдоэрозий), что является потенциальными предраковыми состояниями.

Установлено, что факторами, повышающими риск инфицирования, являются наличие большого числа половых партнеров, курение и употребление алкоголя. Напротив, жизнь в семье и стабильный половой партнер являются факторами, ассоциированными с низкой частотой инфицированности ВПЧ ВКР.

Таким образом, необходимо разработать комплекс мероприятий по профилактике инфицирования ВПЧ ВКР, особенно в молодом возрасте, обследованию, раннему выявлению и лечению ИППП и фоновой патологии ШМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans // Human papillomaviruses. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer. — 1995. — Vol. 64. — P. 76–89.
2. HPV in the etiology of human cancer. / N. Munoz [et al.] // Vaccine. — 2006. — № 24 (S3). — P. 1–10.
3. Профилактика рака шейки матки: рук-во для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 56 с.
4. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15, 461 women with cervical carcinoma and 29, 164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies / International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer

// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — № 18 (4). — P. 1060–1069.

5. Age of Diagnosis of Squamous Cell Cervical Carcinoma and Early Sexual Experience / Z. R. Edelstein [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — № 18 (4). — P. 1070–1076.

6. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study / N. Muñoz [et al.] // Lancet. — 2002. — № 359 (9312). — P. 1093–101.

7. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection / L. Kjellberg [et al.] // Br J Cancer. — 2000. — № 82 (7). — P. 1332–1338.

8. Шевченко, Е. А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки / Е. А. Шевченко, О. А. Успенская // Вопросы вирусологии. — 2009. — № 4. — С. 37–39.

9. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. / J. S. Smith [et al.] // J Natl Cancer Inst. — 2002. — № 94 (21). — P. 1604–1613.

10. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort / J. M. Deacon [et al.] // Br J Cancer. — 2000. — № 83 (11). — P. 1565–1572.

11. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study / M. Plummer [et al.] // Cancer Causes Control. — 2003. — № 14 (9). — P. 805–814.

12. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology / M. J. Khan [et al.] // Cancer. — 2005. — Vol. 104 (1). — P. 61–70.

13. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis / S. Alam [et al.] // J Virol. — 2008. — № 82. — P. 1053–1058.

14. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry / A. A. Melikian [et al.] // Cancer Lett. — 1999. — № 146. — P. 127–134.

15. Александрова, Ю. Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю. Н. Александрова, А. А. Лыщев, Н. П. Сафронникова // Вопросы онкологии — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 175–179.

16. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women. / R.R. Finan [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2006. — № 12 (9). — P. 927–930.

17. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. / E. Samoff. [et al.] // Am J Epidemiol. — 2005. — № 162 (7). — P. 668–675.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // Mortality and Morbidity Weekly Recommendation and Reports. — 2002. — № 51 (RR-6). — P. 1–78.

Поступила 13.07.2011

УДК [615.83:616.12-008.331.1]-071

ПОДХОДЫ В ПРИМЕНЕНИИ АРОМАПСИХОТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. И. Григорьев, С. А. Игумнов, И. В. Григорьева

**Международный государственный экологический университет
им. А. Д. Сахарова, г. Минск**

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, г. Минск

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

Проведен анализ внутренней картины болезни у пациентов с артериальной гипертензией с помощью Личностного опросника Бехтеревского института. Выявлено, что преобладающими у пациентов с артериальной гипертензией являются тревожный и неврастенические типы реагирования на болезнь, что определяет высокий риск развития тревожных расстройств. С учетом высокой распространенности у таких больных психосоматических расстройств применение ароматерапевтической коррекции актуально на всех этапах оказания реабилитационной помощи для оптимизации гипотензивной терапии. На основании полученных результатов по внутренней картине болезни намечены схемы ароматерапевтической коррекции, в которые подобраны комбинации ароматических масел с наличием противострессового, противотревожного, гипотензивного, седативного, релаксационного, антиоксидантного, адаптогенного и гармонизирующего действия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, внутренняя картина болезни, ароматерапия.

APPROACHES TO THE APPLICATION OF AROMATHERAPY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

V. I. Grigoryev, S. A. Igumnov, I. V. Grigoryeva

**International State Ecological University named after A. D. Sakharov, Minsk
Republican Research Center for Mental Health, Minsk**

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The inward disease pattern of patients with arterial hypertension has been analyzed using the Personal questionnaire of Behterev Institute. It was revealed that vexatious and neurotic types of the attitude to the disease prevailed which determined a high risk for the progression of anxiety disorders. Taking into account the high prevalence of psychosomatic disorders among the patients it was urgent to apply an aromatherapy correction in all the stages of the rehabilitation to optimize the hypotensive therapy. The schemes of the aromatherapy correction includ-

ing combinations of aromatic oils with antistress, hypotensive, sedative, relaxation, antioxidant, adaptogenic and harmonizing effects were outlined on the basis of the achieved data on the inward disease pattern.

Key words: arterial hypertension, inward disease pattern, aromatherapy.

В связи со значительным психоэмоциональным воздействием Чернобыльской аварии на людей основной задачей в отдаленный период является разработка профилактических мероприятий [4]. Длительный период значительной стрессовой психосоциальной нагрузки после аварии на ЧАЭС привел к росту психосоматических и социально-зависимых заболеваний. В числе лидирующих — артериальная гипертензия (АГ), так как одной из причин нарушения регуляции при АГ считается длительное и чрезмерное психоэмоциональное напряжение, возникающее в условиях стрессовой ситуации [1]. В общей структуре заболеваний АГ составляет 62 % [9]. Она представляет собой одно из наиболее распространенных хронических психосоматических заболеваний, имеющих большое социальное, экономическое и общемедицинское значение [3].

Важную роль в развитии заболевания имеют характерологические и психические особенности человека, которые и определяют преимущественные формы эмоционального реагирования [10, 13]. Существенную роль в патогенезе АГ составляют повреждения в трех звеньях, где первым звеном является нарушение высшей нервной деятельности, вторым — повышение тонуса адренергической нервной системы, третьим — гуморальные факторы, изменяющие обмен веществ в сосудистой стенке [6].

Действие многих факторов на организм человека реализуется через центральную нервную систему, при этом выявлено, что при формировании ответных реакций наиболее чувствительной и поэтому более ранимой является сердечно-сосудистая система. Почти у половины населения в возрасте старше 50 лет артериальное давление (АД) достигает уровня, при котором, согласно рекомендациям ВОЗ, требуется лечение [9]. Лечение АГ проводится по устойчивым схемам: диагностика, подбор симптоматических фармакологических средств. Следствием симптоматического лечения является незначительная эффективность, усугубление проявлений заболевания. При АГ назначают препараты, которые способны только временно подавлять проявление симптома. При прекращении его приема АД начинает незамедлительно возрастать. Возникает пожизненная зависимость больных от лекарств. При этом не обсуждается существенное побочное действие гипотензивных препаратов, а ведь они снижают не только артериальное давление, но и кровоток в мозге, увеличивают степень ишемии и гипоксии мозга [6].

По мнению ряда ученых, выход из этого тупика возможен, во-первых, при переходе к этиологическому лечению АГ, а во-вторых, при разработке и активном внедрении методов их профилактики [6, 9].

Существует мнение, что способы избавления от болезней и их предупреждения предопределены самими законами природы, задача состоит в создании условий для их реализации.

Л. Е. Панин [12] описал синдром психоэмоционального напряжения с включением пяти основных групп признаков, который наиболее характерен для АГ: клинические — личностная и реактивная тревожность, снижение эмоциональной стабильности; психологические — снижение степени самооценки, уровня социальной адаптированности и фрустрационной толерантности; физиологические — преобладание симпатической нервной системы над парасимпатической, изменение гемодинамики; эндокринные — повышение активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой систем; метаболические — повышение в крови транспортных форм жира.

Известно, что лечебный эффект при ароматерапии осуществляется за счет ответной реакции организма, что более физиологично, так как связано с перестройкой функционирования физиологических систем. В таких случаях ответная реакция организма бывает значительно более выраженной по силе, чем прямое влияние вещества. При этом повышается и надежность саморегуляции систем организма. Восстановление диапазона саморегуляции с помощью ароматерапии — одна из причин повышения приспособительных возможностей систем [11].

Многие ученые согласны с выводами Г. Селье о том, что такое тревожное явление современности, как резкое увеличение сердечно-сосудистых и раковых заболеваний есть следствие истощения резервов адаптации [3, 12].

Радиационное воздействие на человека, проживающего в чернобыльской зоне, непрерывное нарастание психологического стресса, снижение резервов индивидуального и общественного здоровья стали причиной критического состояния здоровья в регионе, пострадавшем от аварии на ЧАЭС. В системе профилактических мероприятий ведущая роль принадлежит правильному выбору методов и средств, позволяющих эффективно достичь поставленной цели. Перспективным путем профилактики нарушений, происходящих в организме, считается управление универсаль-

ными процессами повышения устойчивости организма с помощью природных веществ, близких по химической структуре, биологическому и фармакологическому действию эндогенным соединениям, участвующим в биорегуляции физиологических систем организма.

Известно, что многие компоненты растительных ароматических веществ по химической структуре, биологическому и фармакологическому действию близки к эндогенным соединениям, участвующим в биорегуляции физиологических систем организма [2, 11]. Патогенез различных форм патологии, обусловленной экологическими факторами, характеризуется не только сложностью и многогранностью, но и «поломкой» систем регуляции.

В эксперименте и клинике также установлено положительное действие ароматерапии на больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Применение ароматерапии при ишемической болезни сердца улучшало общее самочувствие, сон, нормализовало артериальное давление и показатели ЭКГ; отмечены положительные сдвиги в сердечно-сосудистой системе (гемодинамика, липидный обмен, метаболизм миокарда, улучшение субъективного состояния больных, снижение частоты или прекращение приступов стенокардии). Положительные изменения ЭКГ выражались в нормализации интервала Т, увеличении толерантности к физической нагрузке, исчезновении нечастой экстрасистолии, уменьшении тахикардии. Ароматерапия с фенхелем и лимоном сопровождалась снижением повышенного артериального давления, прекращением аритмии, улучшением проводимости, значительным сокращением частоты и силы гипертензивных реакций [14].

О положительном влиянии на гемодинамику головного мозга ароматерапии с использованием мяты, фенхеля, лаванды, шалфея по данным реоэнцефалографии сообщают Я. С. Лещинская и др. (1985). Авторы показали, что после ароматерапии наблюдалось уравнивание функции обоих отделов вегетативной нервной системы, а РЭГ характеризовалась уменьшением показателей тонического напряжения стенки сосудов и умеренным повышением их кровенаполнения в сравнении с данными контрольных исследований. Авторы рекомендуют использовать исследованные ими эфирные масла в целях профилактики расстройств, связанных с повышением артериального давления, усилением тонических свойств сосудов головного мозга [14].

В настоящее время терапевтические эффекты ароматерапии находят объяснение при исследовании процессов взаимодействия летучих ароматных веществ с рецепторами (обонятельными, тригеминальными, термическими). Воздействие запаха на лимбическую

систему мозга, где он в первую очередь анализируется центром памяти, и обуславливает эмоциональный ответ. Именно в этот момент возникает эмоциональная реакция, обусловленная собственными ассоциациями с тем или иным запахом, что эффективно используется в психотерапии [11].

Известно, что понимание внутренней картины болезни определяет правильное построение взаимодействия между доктором и пациентом, возможности осмысления пациентом наличия заболевания и адекватности предлагаемого лечения.

Таким образом, отсутствие систематизированных данных, касающихся анализа внутренней картины болезни при АГ, необходимость научного обоснования и разработки методов ароматерапевтической коррекции психических и поведенческих расстройств послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

На основе изучения паттерна отношения к болезни у пациентов с АГ подбор ароматерапевтических схем для коррекции АД.

Материал и методы

Выявлены основные типы реагирования на болезнь в структуре гендерных различий у 57 пациентов с АГ. Возраст обследованных варьировал в пределах 31–68 лет (средний — $52 \pm 15,1$ года). Распределение по полу было следующее: 27 мужчин, 30 женщин.

Все пациенты имели диагноз «Эссенциальная гипертензия» (класс IX, рубрика I 10). I стадию заболевания имели 36,9 %, II — 56,1 % и III — 7,0 % пациентов. Диагностика психических и поведенческих расстройств осуществлялась в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10 (класс V, рубрика F 43; F 54) [7].

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.0. Оценка нормальности распределения с использованием W-критерия Шапиро-Уилка показала, что данные не подчинялись закону нормального распределения. Сравнительный анализ между двумя независимыми группами проводили с использованием хи-квадрата (χ^2). Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при $p < 0,05$.

Для исследования эмоциональной реакции пациента на заболевание нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ) [5]. С его помощью диагностировался сложившийся под влиянием артериальной гипертензии паттерн отношений к самой болезни, к ее лечению. Данный опросник оценивал сложившийся у пациентов с АГ в процессе заболевания паттерн отношений к болезни, ее

лечению и возможностям терапевтической коррекции и выявлял 13 типов отношений к болезни: гармоничный (Г); тревожный (Т); ипохондрический (И); меланхолический (М); апатический (А); неврастенический (Н); обсессивно-фобический (О); сенситивный (С); эгоцентрический (Я); эйфорический (Ф); анозогнозический (З); эргопатический (Р); паранойяльный (П).

На первом этапе обследование было направлено на выявление паттернов личностного реагирования на наличие заболевания АГ. На втором этапе с учетом динамики внутренней картины болезни была подобрана тактика ароматсихотерапии.

Результаты и обсуждение

При оценке эмоциональной реакции на заболевание у пациентов с АГ были отмечены, преимущественно следующие типы реагирования: основным типом был тревожный — у 15 (26,3 %) человек, неврастенический — у 13 (22,8 %) человек, дополнительно выбранным типом был неврастенический — у 14 (24,6 %) и сенситивный — у 11 (19,3 %), также характерными выбранными типами для них были паранойяльный и эйфорический — у 9 (15,8 %) человек.

Проведенный анализ эмоционального типа реагирования на болезнь показал, что пациенты с АГ имели предпочтительный блок тревожного типа реагирования, и определил важную директорию скрытой информации относительно внутренней картины болезни. Полученные данные подтверждают, что пациенты с АГ в силу особенностей внутренней картины реа-

гирования на стресс имели до появления заболевания определенные личностные особенности: аффективную неустойчивость, мнительность, повышенную впечатлительность, возбудимость, подозрительность, что определило их настороженное отношение к проводимой гипотензивной терапии при настойчивом побуждении со стороны медицинского персонала.

Необходимо отметить, что выбранные больными типы реагирования в совокупности: тревожный, неврастенический, сенситивный, паранойяльный и эйфорический — свидетельствуют об имеющихся у них интрапсихическом и интерпсихическом стилях реагирования.

Анализ картины болезни у мужчин и женщин показал различие в типах реагирования на заболевание: у мужчин основным был неврастенический — у 9 (16,1 %) человек, дополнительным — сенситивный — у 8 (14 %) человек, а у женщин основной — тревожный — у 10 (18 %) человек и дополнительный — неврастенический — у 10 (18 %) человек.

Статистически значимое различие между группами мужчин и женщин составило: в 2010 г. — по тревожному типу (критерий χ^2) ($\chi^2 = 5,83$, $p < 0,016$), обсессивно-фобическому ($\chi^2 = 6,09$, $p < 0,014$); сенситивному ($\chi^2 = 3,91$, $p < 0,048$) (таблица 1).

Ароматерапия была выбрана как дополнительный метод лечения, при котором происходит воздействие на организм через обоняние, что значительно повышает комфортные ощущения и делает процесс лечения особенно приятным.

Таблица 1 — Сравнительный анализ типов реагирования на болезнь пациентов с артериальной гипертензией по гендерному признаку (χ^2)

Тип реагирования на болезнь	Мужчины	Женщины	χ^2	p
Гармоничный (Г)	0	0	—	—
Тревожный (Т)	20	35	5,83	0,016
Ипохондрический (И)	10	12	0,09	0,765
Меланхолический (М)	0	0	—	—
Апатический (А)	8	13	1,07	0,301
Неврастенический (Н)	27	33	0,53	0,465
Обсессивно-фобический (О)	7	19	6,09	0,014
Сенситивный (С)	30	21	3,91	0,048
Эгоцентрический (Я)	10	15	0,88	0,349
Эйфорический (Ф)	15	13	0,40	0,526
Анозогнозический (З)	7	3	1,21	0,271
Эргопатический (Р)	12	15	0,21	0,646
Паранойяльный (П)	23	29	0,62	0,432

Имеющийся анализ типов эмоционального реагирования позволил понять характеристики внутренней картины болезни у пациентов с АГ, определить и наметить схемы ароматкоррекции.

На втором этапе исследования мы использовали три основных группы терапевтических эффектов: ментальные (психотерапевтическое воздействие); вегетативные (сосудорасширяющее, ги-

потензивное); метаболические (антиоксидантное или прооксидантное, иммуностимулирующее).

Рекомендуемыми эфирными маслами при АГ являются: иланг-иланг, розовое дерево, лаванда, лимон, душица, роза, мелисса, герань, пихта, апельсин, мандарин, нероли, ромашка, фенхель, пачули, майоран, кипарис, сосна, иссоп, можжевельник.

Рекомендуемые способы применения при АГ: основные — общий сеанс массажа (сегменты: воротниковая зона, спина, лицо), холодные ингаляции, аромалампа, рефлексомассаж стоп; дополнительные — общие ванны прохладные или холодные, аромамедальон, обогащение косметических средств, индивидуальные духи.

На основании полученных результатов по внутренней картине болезни намечены пути ароматерапевтической коррекции, для чего были подобраны комбинации ароматических масел с наличием противострессового, гипотензивного, нормотензивного, седативного, релаксационного, антиоксидантного, адаптогенного и гармонизирующего действия.

Во время проведения сеансов аромасихотерапии врач-психотерапевт дает пациентам с АГ установку на состояние саморегуляции с постановкой положительных «якорей» [8] как в рациональной части, так и после достижения состояния релаксации на использующиеся ароматические масла, включенные в схему ароматкоррекции.

В схему аромасихотерапии мы включили:

лаванду лекарственную (релаксант) (*Lavandula officinalis*), основные эффекты: противотревожный, антидепрессивный, антиаллергический, улучшающий пищеварение, спазмолитический, антисклеротический, тонизирующий, антиоксидантный, иммуномодулирующий, седативный, анальгезирующий, желчегонный, радиопротекторный, антистрессовый, антиаритмический и повышающий уровень адаптированности;

апельсин китайский (стабилизатор) (*Citrus sinensis*), основные эффекты: антидепрессивный, желчегонный, спазмолитический, противовоспалительный, регенерирующий, успокаивающий, тонизирующий;

герань розовую (стимулятор, адаптоген) (*Pelargonium roseum*), основные эффекты: спазмолитический, успокаивающий, гипотензивный, тонизирующий, противодиабетический, релаксирующий, антидепрессивный;

иланг-иланг (релаксант) (*Cananga odorata*), основные эффекты: гипотензивный, антидепрессивный, противотревожный, релаксационный, общеуспокаивающий, тонизирующий, спазмолитический;

лимон (стимулятор, адаптоген) (*Citrus limon*), основные эффекты: антиоксидантный, нормализующий липидный обмен, спазмолитический, гипотензивный, гипогликемический, выраженный про-

тивосклеротический, детоксикационный, кардиотонический и мочегонный, антиканцерогенный;

фенхель обыкновенный (релаксант) (*Foeniculum vulgare*), основные эффекты: противотревожный, антиоксидантный, гипотензивный, мочегонный, спазмолитический, седативный, коронарорасширяющий и антиаритмический.

По способу применения были назначены следующие ароматические процедуры с сосудорегулирующим и гипотензивным эффектом:

1. Холодные ингаляции — в виде «терапевтического укутывания», очень нежная релаксационная и нормотензивная методика, оказывающая мягкое действие на организм в целом и особенно позитивно влияющая на восстановление адаптационного потенциала личности.

Применение: утром по краям простыни наносится масло апельсина по 3 капли, затем пациент укутывается в простыню, оптимальная длительность составляет 7 минут; вечером по краям простыни наносится масло лаванды по 3 капли, затем пациент укутывается в простыню, оптимальная длительность составляет 10 минут. Курс 14–21 процедур, проводится ежедневно.

2. Применение ароматической воды внутри — внутреннее употребление ароматических масел лимона и фенхеля по 1 капле на 250 ml воды было разделено на 2 приема: утром и днем за 15 минут до приема пищи. Курс 15 процедур, проводится ежедневно, перерыв 10 дней и повторный курс.

3. Ароматерапевтические ванны — наиболее эффективный метод профилактики, обеспечивающий разнообразный ароматерапевтический эффект (масла легко контактируют со всей поверхностью тела, быстро диффундируют через кожу, попадая в лимфатическую сеть, и одновременно воздействуют на центральную нервную систему через осязательный орган): седативный, сосудорасширяющий, гипотензивный, тонизирующий, анальгетический.

Применение: прохладные общие ванны с температурой воды 30–32 °С в составе: масло иланг-иланга 5 капель + лаванды 3 капли + апельсина 2 капли наносят на эмульгатор — 7 столовых ложек соли. Оптимальная длительность ванны составляет 10–15 минут, проводится через день, курс 20 процедур.

4. Рефлексомассаж стоп — ароматический массаж с адекватным механическим воздействием, повышающим (в среднем на 200–300 %) активность и эффективность предыдущих процедур дополнительными качествами.

Применение: масло герани 5 капель + иланг-иланга 3 капли смешивается с транспортным маслом (периковым) в пропорции 1:1, наносится на ладонь и втирается массажными движениями в стопы. Длительность массажа 5

минут. Курс 15 процедур, проводится ежедневно.

Анализ результатов исследования показал, что во время проведения курса ароматерапии у 67 % обследованных отмечалась положительная динамика снижения профиля АД по сравнению с первоначальным профилем. Намечен следующий этап исследования с комплексной оценкой проведенного курса ароматерапии.

Выводы

1. Преобладающими в структуре внутренней картины болезни пациентов с АГ являются тревожный и неврастенические типы отношения к болезни.

2. Для проведения эффективной ароматерапевтической коррекции, на основании выявленных тревожного и неврастенического типа отношения к болезни у пациентов с АГ необходимы комбинации ароматических масел с наличием противострессового, противотревожного, гипотензивного, нормотензивного, седативного, релаксационного, антиоксидантного, адаптогенного и гармонизирующего действия.

3. С учетом высокой распространенности психосоматических и соматопсихических расстройств у пациентов с АГ применение ароматерапевтической коррекции актуально на всех этапах оказания реабилитационной помощи для оптимизации гипотензивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александр, Ф. Психосоматическая медицина / Ф. Александр. — М.: ЭКСМО, 2002. — 351 с.

2. Браун, Д. В. Ароматерапия / Д. В. Браун. — М: ФАИР-ПРЕСС, 2006. — 128 с.

3. Бройтигам, В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан. — М.: Рад., 1999. — 224 с.

4. Бронский, В. И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиактивно загрязненных территориях / В. И. Бронский. — Гомель: ИММС НАНБ, 1999. — 187 с.

5. Володин, Б. Ю. Внутренняя картина болезни и особенности психотерапевтической коррекции у больных раком молочной железы и тела матки / Б. Ю. Володин, С. С. Петров, Е. П. Куликов // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 1. — С. 105.

6. Горбат, Т. В. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия на рабочем месте: особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы, биохимических и психофизиологических показателей, комплексный подход к диагностике: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Т. В. Горбат. Респ. научно-практический центр «Кардиология». — Минск, 2009. — С. 16–17.

7. Классификация психических и поведенческих расстройств: клинич. описания и указания по диагностике: 10-й пересмотр / Пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина // ВОЗ. — Киев: Факт, 1999. — 272 с.

8. Макаров, В. В. Избранные лекции по психотерапии / В. В. Макаров. — 2-е изд. — М.: Акад. Проект, 2000. — 332 с.

9. Мрочек, А. Г. Итоги работы кардиологической службы Республики Беларусь в 2009 г. и задачи на 2010 г. / А. Г. Мрочек, С. А. Дубень, Ф. Ф. Ермолкевич // Кардиология в Беларуси. — 2010. — № 2. — С. 10–15.

10. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: новейший справочник / И. Г. Малкина-Пых. — М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Сова, 2003. — 928 с.

11. Николаевский, В. В. Ароматерапия: справ. / В. В. Николаевский. — Тольятти: Медицина, 2000. — 295 с.

12. Панин, Л. Е. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении / Л. Е. Панин, В. П. Соколов. — Новосибирск: Наука, 1981. — 176 с.

13. Смуглевич, А. Б. Психосоматические расстройства. Социальная и клиническая психиатрия / А. Б. Смуглевич. — М.: 1987. — 143 с.

14. Солдатченко, С. С. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами / С. С. Солдатченко, Г. Ф. Кашенко, А. В. Пыдаев Изд. 2-е, исправленное и дополненное. — Симферополь: Таврида, 2002. — 109 с.

Поступила 22.06.2011

УДК [616.89:616.12-008.331] 0-071

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И. В. Григорьева, В. В. Евсеенко, В. И. Григорьев, С. А. Игумнов

Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, г. Минск

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, г. Минск

Изучение внутренней картины болезни у пациентов с артериальной гипертензией является важным направлением в области определения существующих психосоматических взаимосвязей. В ходе настоящего исследования использован Личностный опросник Бехтеревского института для оценки типа отношения к болезни у 57 пациентов с артериальной гипертензией. Выявлено, что преобладающими у них являются тревожный и неврастенические типы, что определяет высокий риск развития тревожных расстройств. Определены существенные гендерные различия в выборе основного типа отношения к болезни: преобладание неврастенического и сенситивного типов у мужчин и тревожного и неврастенического у женщин. Это определяет необходимость построения для них различного психотерапевтического подхода на всех этапах реабилитации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, внутренняя картина болезни.

FEATURES OF INWARD DISEASE PATTERN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I. V. Grigoryeva, V. V. Evseyenko, V. I. Grigoryev, S. A. Igumnov

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
International State Ecological University named after A. D. Sakharov, Minsk
Republican Research Center for Mental Health, Minsk**

The study of the inward disease pattern in patients with arterial hypertension is an important aspect to determine the present psychosomatic interactions. To assess the type of an attitude to the disease among 57 patients with arterial hypertension, the Personal questionnaire of Behterev institute (LOBI) was applied. It was revealed that vexatious and neurotic types prevailed which determined a high risk for the progression of anxiety disorders. The significant gender differences in choosing the main type of the attitude to the disease were identified: prevalence of neurotic and sensitive types among the men and anxious and neurotic types among the women. This accounts a need to determine different psychotherapeutic approaches for them in all the stages of the rehabilitation.

Key words: arterial hypertension, inward disease pattern.

В настоящее время общепризнанным считается мнение, что спустя 25 лет после катастрофы на Чернобыльской АЭС у многих лиц из пострадавшего населения сформировались многообразные изменения личности и социальной адаптации. Создавшаяся постстрессовая психосоциальная обстановка повлекла за собой рост психосоматических и социально-зависимых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии (АГ) [3]. Основными этиологическими факторами для запуска АГ в этот период стали активизированные глубинные бессознательные механизмы психологической защиты и те существенные изменения, которые коснулись перестройки межперсонального, социального и профессионального уровня. Психический компонент реагирования на изменившиеся в постчернобыльский период обстоятельства жизни подтвердил утверждение, что АГ является «самой человеческой из всех болезней» и характеризуется она как психосоматическое заболевание [9]. Актуальность проблемы АГ для здравоохранения Республики Беларусь обусловлена большой распространенностью данной патологии (в 2006 г выявлено и зарегистрировано 1 млн. 208,9 тыс. больных, 30 % из них имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца или поражение сосудов головного мозга), а также теми значительными экономическими потерями, которые связаны с ранней инвалидизацией и смертностью населения от осложнений АГ [10]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, практически у каждого пятого жителя республики в возрасте старше 18 лет отмечается повышенное артериальное давление (АД). В общей структуре заболеваний АГ составляет 62 % [10]. Известно, что АГ является типичным психосоматическим заболеванием и входит в классическую семерку психоматозов [1, 2, 7, 8, 9, 11].

У значительного количества пациентов с АГ отсутствует глубокое внутреннее осознание причин своего заболевания. Внешне проявляемое напряженное невротическое поведение соотносится с имеющейся у большинства пациентов с АГ психологической позицией, которой оправдыва-

ется стремление к повышенной активности и желанием помочь людям. Большинство пациентов, страдающих АГ, занимаются интеллектуальной и административной работой, это — инженеры, счетно-финансовые работники, руководители. В их жизни огромную роль играет наличие ситуаций гиперответственности. Основным моментом психологической динамики пациента с АГ, по Ф. Александру, является постоянная борьба с нарастающим враждебно-агрессивным чувством и возникающие при этом трудности самоутверждения. Они боятся потерять расположение других людей и поэтому контролируют проявления своей враждебности, что приводит к значительному повышению психоэмоционального напряжения и подъему АД [1, 12].

Отмеченная в исследованиях высокая частота тревожных расстройств при АГ и запуск порочного круга между тревогой и АГ определяют актуальность коррекции тревоги у данных пациентов. Частота тревожно-депрессивных расстройств при АГ доходит, по некоторым данным, до 40 %. Депрессивные и тревожные расстройства нередко сочетаются, частота коморбидности этих состояний достигает 70 % [9].

Углубление знаний о психологической стороне заболеваний привело к появлению к настоящему времени множества различных концептуальных схем, раскрывающих структуру внутреннего мира больного человека [6].

Состояние психологической защиты при АГ содержит в себе центральное противоречие между стремлением человека сохранить психическое равновесие и теми потерями, к которым приводит в последующем активизация различных защит. Они, с одной стороны, снижают накапливающуюся внутри напряженность через различное искажение исходной информации или соответствующего изменения поведения. Избыточное включение, с другой стороны, не позволяет личности при АГ осознавать объективную ситуацию, проявлять себя адекватно по отношению к происходящему вокруг. Все это вызывает стремление более тщательно изучать особенности внутренней картины болезни при АГ.

Известно, что формирование внутренней картины болезни при АГ начинается на том этапе, когда заболевание еще не выявлено и сначала оно носит нечеткий характер, и складывается, как известно, из трех компонентов: эмоционального, соматического и интеллектуального, каждый из которых составляет совокупность различных субъективных моделей проявления признаков АГ. Образование внутренней картины болезни, структурирование ее модели приводит к осознанной или неосознанной потребности освободиться от ее проявлений, созданию осознанных и неосознанных моделей, направленных на преодоление АГ.

Процесс осознания внутренней картины болезни при АГ определяет создание комплаентного взаимодействия между доктором и пациентом, возможность осмысления пациентом наличия у него заболевания, построения возможных алгоритмов терапии и их адекватности. Показатель индивидуальной реакции пациента на наличие АГ позволяет наиболее точно определить состояние имеющихся психотравмирующих факторов и прошлого психотравмирующего опыта, определить объем недостающей информации, которая при ее интеграции определяет возможности перехода на адаптивный уровень взаимодействия с собой, состояние самокоррекции АД, а также подбор технологий позитивной психотерапии как наиболее эффективного инструмента для создания мотивации и активизации ресурсов личности с изменением системы представлений, ценностей и формированием ответственности.

Цель исследования

Изучение психологического состояния и оценка сложившегося у пациентов с АГ в процессе заболевания паттерна отношения к болезни, проведенные в период 2010–2011 гг.

Материал и методы

Обследовано 57 пациентов с артериальной гипертензией, в том числе 27 мужчин, 30 женщин. Возраст варьировал в пределах 31–68 лет (средний — $52 \pm 15,1$ года).

Все пациенты имели диагноз: «Эссенциальная гипертензия» (класс IX, рубрика I 10). I стадию заболевания имели 36,9 %, II — 56,1 %

и III — 7,0 % пациентов. Диагностика психических и поведенческих расстройств осуществлялась в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10 (класс V, рубрика F 43; F 54) [5]. Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.0. Оценка нормальности распределения с использованием W-критерия Шапиро-Уилка показала, что данные не подчинялись закону нормального распределения. Сравнительный анализ между двумя независимыми группами проводили с использованием хи-квадрата (χ^2). Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при $p < 0,05$.

Для исследования эмоциональной реакции пациента на заболевание нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ), разработанный сотрудниками Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева с целью диагностики типов отношения к болезни [4, 6]. С его помощью диагностируется сложившийся под влиянием заболевания паттерн отношений к самой болезни, к ее лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, своим функциям относительно самочувствия, настроения, сна и аппетита.

Данный опросник многогранно оценивал сложившийся у пациентов с АГ в процессе заболевания паттерн отношений к болезни, ее лечению и возможностям терапевтической коррекции. Тест позволяет выявить 13 типов отношений к болезни: гармоничный (Г), тревожный (Т), ипохондрический (И), меланхолический (М), апатический (А), неврастенический (Н), обсессивно-фобический (О), сенситивный (С), эгоцентрический (Я), эйфорический (Ф), анозогнозической (З), эргопатический (Р), паранойяльный (П).

Анализ полученных данных показал, что для пациентов с АГ характерен смешанный тип реагирования. Показатели отмечаемых в опроснике типов отношения к болезни, характеризующие состояние психологической защиты, в обеих группах представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 — Показатели типа реагирования на болезнь по опроснику ЛОБИ у пациентов с артериальной гипертензией

При оценке эмоциональной реакции на заболевание у пациентов с АГ преимущественно отмечались следующие типы реагирования: основным был тревожный — у 15 (26,3 %) человек, неврастенический — у 13 (22,8 %) человек, дополнительно выбранным типом был неврастенический — у 14 (24,6 %) и сенситивный — у 11 (19,3 %), также характерными выбранными типами для них были паранойяльный и эйфорический — у 9 (15,8 %) человек.

Проведенный анализ эмоционального типа реагирования на болезнь выявил, что пациенты с АГ имели предпочтительный блок тревожного типа реагирования, и определил важную директорию скрытой информации относительно внутренней картины болезни.

Тревожный тип реагирования предполагает постоянное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни — «никто не вылечился», возможных осложнений — «принимать придется все время таблетки», неэффективности и даже опасности лечения — «от этих постоянных гипотензивных и мочегонных таблеток болит и желудок, и голова». Он включает поиск новых способов и схем лечения АГ, дополнительной информации о заболевании, непрерывный поиск новых «авторитетов». У таких людей значительно меньше интереса к объективным данным о болезни (результатам анализов, заключениям специалистов), чем к собственным ощущениям, что свидетельствует о наличии у них высокого уровня внутреннего беспокойства, мнительности в отношении неблагоприятного течения болезни, а также возможных осложнений, которые могут возникнуть в процессе лечения.

Тревожный тип реагирования скорее всего связан с преморбидными личностными особенностями пациентов с АГ, которые характеризуются трудолюбием, приверженностью долгу, большим чувством ответственности, готовностью оказывать помощь другим. Им так-

же свойственно: упрямство, скрытность, неудовлетворенность собой и окружением, болезненная чувствительность к критике из страха перед личной несостоятельностью.

Необходимо отметить также, что выбранные ими типы реагирования в совокупности: тревожный, неврастенический, сенситивный, паранойяльный и эйфорический — свидетельствуют о наличии внутриличностного и межличностного конфликта.

Неврастенический тип реагирования предполагает наличие поведения по типу «раздражительной слабости», для которого характерны проявления вспышек раздражения, особенно при подъеме АД и неприятных соматических проявлениях, неудачах лечения, неблагоприятных данных обследования, часто нетерпеливость и неспособность ждать облегчения от применяемой терапии.

Полученные данные подтверждают, что пациенты с АГ в силу особенностей внутренней картины реагирования на стресс, имели до появления заболевания определенные личностные особенности: аффективную неустойчивость, мнительность, повышенную впечатлительность, возбудимость, подозрительность, что определило их настороженное отношение к проводимой гипотензивной терапии при настойчивом побуждении со стороны медицинского персонала.

Анализ картины болезни у мужчин и женщин показал различие в типах реагирования на болезнь. При этом у мужчин основным типом реагирования был неврастенический — у 9 (16,1 %) человек, а дополнительным — сенситивный — у 8 (14 %) человек; у женщин основной — тревожный — у 10 (18 %) человек, а дополнительный — неврастенический — у 10 (18 %) человек. Показатели отмечаемых в опроснике типов отношения к болезни у мужчин и женщин с АГ, характеризующие состояние психологической защиты, в обеих группах представлены на рисунке 2.

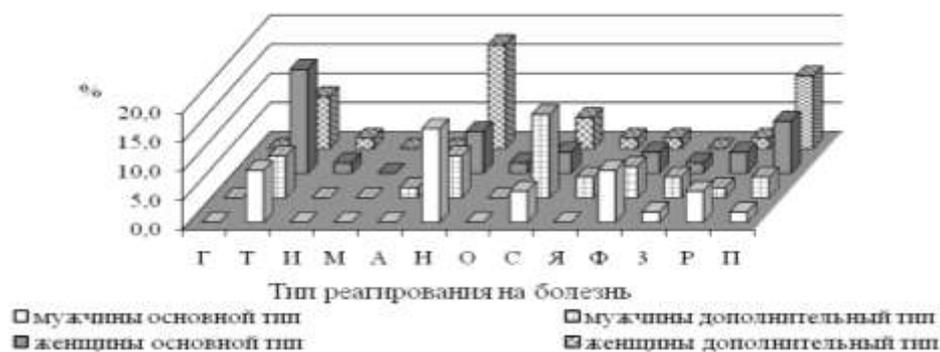


Рисунок 2 — Показатели типа реагирования на болезнь по опроснику ЛОБИ у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

Статистически значимое различие между группами мужчин и женщин составило: в 2010 г. — по тревожному типу (критерий χ^2) ($\chi^2 = 5,83$, $p < 0,016$), обсессивно-фобическому ($\chi^2 = 6,09$, $p < 0,014$); сенситивному ($\chi^2 = 3,91$, $p < 0,048$).

Таким образом, внутренняя картина болезни у мужчин с АГ характеризовалась высоким уровнем сенситивных проявлений, что определило их озабоченность в плане неблагоприятного впечатления относительно реакции окружающих на наличие у них заболевания. У женщин — тревожных и обсессивно-фобических проявлений, что определило значительную степень внутреннего беспокойства, мнительности в отношении неблагоприятного течения АГ, возможных осложнений (гипертонического криза, инсульта), вопросов, связанных с длительным периодом приема гипотензивных препаратов. Преобладание тревожного, неврастенического, сенситивного и обсессивно-фобического типов реагирования на болезнь способствовало формированию у них пессимистической модели прогноза заболевания и отрицательной модели ожидаемых результатов.

Такой анализ типов эмоционального реагирования позволяет понять характеристики внутренней картины болезни у пациентов с АГ, определить ее динамику и наметить план последующих психотерапевтических действий.

Выводы

1. Структура внутренней картины болезни пациентов с АГ характеризуется тревожным и неврастеническим типом отношения к болезни, что определяет формирование пессимистической модели прогноза заболевания и отрицательной модели ожидаемых результатов.

2. Выявленные существенные гендерные различия в выборе типа отношения к болезни у пациентов с АГ с преобладанием неврастенического и сенситивного типов у мужчин и тревожного и неврастенического у женщин под-

тверждены статистически значимыми различиями по тревожному типу ($\chi^2 = 5,83$, $p < 0,016$) и сенситивному типу ($\chi^2 = 3,91$, $p < 0,048$), что определило необходимость построения различного психотерапевтического подхода.

Пациенты, которым установлен диагноз: «Артериальная гипертензия» в связи с выявленным преобладающим тревожным типом реагирования на болезнь нуждаются в адекватной психологической поддержке на всех этапах реабилитации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александр, Ф. Психосоматическая медицина / Ф. Александр. — М.: ЭКСМО, 2002. — 351 с.
2. Бройтигам, В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан. — М.: Рад., 1999. — 224 с.
3. Бронский, В. И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиактивно загрязненных территориях / В. И. Бронский. — Гомель: ИММС НАНБ, 1999. — 187 с.
4. Володин, Б. Ю. Внутренняя картина болезни и особенности психотерапевтической коррекции у больных раком молочной железы и тела матки / Б. Ю. Володин, С. С. Петров, Е. П. Куликов // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 1. — С. 105.
5. Классификация психических и поведенческих расстройств: клинич. описание и указания по диагностике: 10-й пересмотр / Пер. на рус. яз. под ред Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина; ВОЗ. — Киев: Факт, 1999. — 272 с.
6. Лурия, Р. А. Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания / Р. А. Лурия. — 4-е изд. — М.: Медицина, 1977 — 112 с.
7. Лакосина, Н. Д. Медицинская психология / Н. Д. Лакосина, Г. К. Ушаков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
8. Любан-Плюща, Б. Психосоматический больной на приеме у врача / Б. Любан-Плюща, В. Пельдингер, Ф. Крегер. — СПб.: Изд-во НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — 1994. — 245 с.
9. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: новейший справочник / И. Г. Малкина-Пых. — М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Сова, 2003. — 928 с.
10. Мохарт, Т. В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет, современное состояние проблемы / Т. В. Мохарт. — Минск: Доктор Дизайн, 2008. — 47 с.
11. Смудевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смудевич. — М.: МИА, 2003. — 432 с.
12. Alexander, F. Psychosomatic Medicine: It's principles and application / F. Alexander. — New York: Ronald, 1953. — 268 p.
13. Dunbar, F. H. Psychosomatic diagnosis / F. H. Dunbar. — New York: London, 1948. — 67 p.

Поступила 22.06.2011

УДК [616.379-008.64-06:616.89-008.454]-071

**ОЦЕНКА КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА
У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ**

Я. Л. Навменова

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов с депрессивными состояниями. Наличие депрессивного состояния ассоциировано с уровнем HbA1c более 7,5 %. Наличие депрессивного состояния не ассоциируется с показателями общего ХС, ХС ЛПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, компенсация.

**ASSESSMENT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES COMPENSATION
IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE STATES**

Ya. L. Navmenova

Gomel State Medical University

The compensation of insulin-dependent diabetes has been analyzed in patients with depressive states. The presence of a depressive state is associated with HbA1c at a level more than 7,5 per cent. The depressive state is not associated with the indices of general cholesterol and LDL-cholesterol.

Key words: insulin-dependent diabetes, depression, compensation.

Введение

Несмотря на значительные успехи в диабетологии сахарный диабет (СД) остается одной из глобальных медико-социальных проблем. Важнейшей целью лечения СД является достижение компенсации углеводного обмена. Одним из факторов, влияющих на достижение удовлетворительной компенсации сахарного диабета, является состояние психического здоровья пациента [1]. Доказано, что безучастное отношение пациента к лечению, связанное с различными психологическими проблемами, препятствует достижению наилучших параметров метаболического контроля [1]. По результатам различных исследований, наиболее распространенными психическими нарушениями являются депрессивные состояния [2–4]. Данные ряда работ доказывают, что наличие депрессивного состояния у больных сахарным диабетом существенно утяжеляет течение данного заболевания и тем самым препятствует достижению компенсации углеводного обмена [5–7].

Цель исследования

Проведение анализа компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов с депрессивными состояниями, исследование зависимости между показателями компенсации углеводного и липидного обмена и наличием депрессивного состояния.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы пациенты с сахарным диабетом 1 типа, находящиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Принявшим участие в исследовании было проведено

комплексное исследование согласно протоколам клинического исследования. Чтобы выявить депрессивное состояние была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [8]. Депрессивное состояние определялось при значениях 8–21 балл по шкале HADS. Критериями компенсации углеводного обмена являлись показатели гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и показатели гликированного гемоглобина. Критериями компенсации липидного обмена являлись показатели общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Определение глюкозы плазмы капиллярной крови проводилось глюкозооксидантным методом. Учитывали средние уровни тощачковой и постпрандиальной гликемии, полученные при проведении гликемического профиля в течение не менее 3 дней. Биохимический анализ крови проводился на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («AB-BOTT», США) с использованием диагностических ферментных наборов «CORMEY» (Польша). Определялся уровень ХС; ХС ЛПВП; ТГ; HbA1c. Содержание ХС ЛПНП рассчитывалось по формуле W. Fridwold.

Критериями исключения из исследования являлись обострения хронических и острые воспалительные заболевания, верифицированные психические заболевания. По результатам проведенных исследований была создана компьютерная база данных в электронных таблицах EXCEL-2007. Построение графиков и таблиц, статистическая обработка материала проводилась с использованием программ «Statistica», 6.0 for

Windows и SPSS «Statistics», 17,0. Оценка данных на нормальность проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Если распределение не являлось нормальным, то данные были представлены в формате «Me [25, 75]», где Me — медиана, 25–25 % перцентиль, 75–75 % перцентиль. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Значимость различий оценивалась критерием Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Относительный риск (OR) рассчитывался через отношение

шансов и определялся с помощью 4-польных таблиц. Статистическая значимость относительного риска оценивалась с использованием 95 % доверительного интервала [9].

Результаты и обсуждение

Было обследовано 163 пациента с СД 1 типа в возрасте от 18 до 65 лет, из них 93 мужчин и 70 женщин (сплошная выборка). Средний возраст обследованных больных — 39,53 [32,44; 48,04] года. Стаж диабета до момента включения больных в исследование составил 11,18 [4,28; 22,23] года. Характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов исследуемой группы (n = 163)

Показатель	Me [25; 75]
Гликемия натощак, ммоль/л	8,25 [6,40; 11,10]
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	9,60 [7,30; 12,40]
НbA1C, %	8,4 [7,60; 0,9,50]
Общий холестерин, ммоль/л	4,80 [4,30; 5,60]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,60 [1,37; 2,01]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,82 [1,89; 3,42]
Триглицериды, ммоль/л	1,12 [0,84; 1,65]
Уровень депрессии по шкале HADS, баллы	5 [2; 8]

По результатам оценки уровня депрессии по шкале HADS депрессия была выявлена у 47 пациентов, что составило 29 %. Для исследования влияния депрессивного состояния на компенсацию углеводного обмена пациенты с СД 1 типа были разделены на 2 группы. 1 группу составили паци-

енты с СД 1 типа, имеющие депрессию (n = 47); 2 — не имеющие таковой (n=116). Медиана уровня депрессии в 1 группе составила 10 [9; 12] баллов против 3 [1,5; 5] баллов в группе сравнения ($p < 0,05$). Клинико-лабораторные показатели групп сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Клинико-лабораторные показатели групп сравнения

Показатель	СД и депрессия (n = 47)	Группа сравнения (n = 116)	U	P
Возраст, лет	45,42 [32,97; 56,42]	39,49 [30,28; 47,25]	2236,5	0,07
Стаж диабета, лет	13,98 [5,15; 24,28]	9,36 [4,23; 17,24]	2319,0	0,13
Гликемия натощак, ммоль/л	8,70 [7,50; 11,60]	8,00 [6,20; 10,90]	2226,0	0,06
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	9,85 [8,30; 13,50]	9,20 [6,954; 12,30]	2275,0	0,09
НbA1C, %	9,50 [8,20; 10,20]	8,40 [7,60; 9,60]	1766,5	< 0,01

Окончание таблицы 2

Показатель	СД и депрессия (n = 47)	Группа сравнения (n = 116)	U	P
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	8,90 [7,60; 9,47]	6,40 [6,35; 10,15]	1778,0	< 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,10 [4,50; 5,90]	4,80 [4,10; 5,60]	2103,5	< 0,05
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,60 [1,36; 2,01]	1,60 [1,37; 2,00]	2267,5	0,69
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,05; 3,68]	2,65 [1,84; 3,21]	1846,0	< 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,16 [0,87; 1,68]	1,1 [0,79; 1,62]	2525,0	0,71

Клинико-лабораторные показатели, характеризующие группы сравнения, свидетельствуют, что пациенты, включенные в исследование, не отличались по возрасту и стажу диабета. Статистически значимых различий по уровням гликемии натощак, постпрандиальной

гликемии также выявлено не было. Однако уровень НbA1C у пациентов с депрессией был достоверно выше. При оценке показателей, характеризующих состояние липидного обмена, у пациентов с депрессивными состояниями были выявлены значимо высокие уровни об-

шего холестерина и холестерина ЛПНП. Методом логистической регрессии было исследовано влияние уровня HbA1C, уровня общего ХС, уровня ХС ЛПНП на наличие депрессии. Выявлено, что наличие депрессивного состояния ассоциировано с уровнем HbA1C ($b = 0,20$; $p = 0,05$; $\text{Exp}(b) = 1,22$). Однако достоверной ассоциации уровней общего ХС, ХС ЛПНП с наличием депрессивного состояния получено не было. Для продолжения дальнейшего анализа все пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня HbA1C. В первую подгруппу были включены пациенты с уровнем HbA1C $\leq 7,5\%$ ($n = 29$), во вторую — с уровнем HbA1C от $7,6\%$ и выше ($n = 134$). Медиана уровня депрессии по шкале HADS в первой подгруппе составила 3 [2; 6] балла против 5 [2; 9] баллов во второй подгруппе ($U = 1499$, $p = 0,05$). При использовании логистического регрессионного анализа было выявлено, что наличие депрессивного состояния достоверно ассоциировано с уровнем HbA1C более $7,5\%$ ($b = 0,25$; $p = 0,024$; $\text{Exp}(b) = 1,29$).

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературных источников о взаимосвязи декомпенсации сахарного диабета и наличия депрессивного состояния. Наши данные свидетельствуют, что повышенный уровень гликированного гемоглобина ассоциирован с развитием депрессивного состояния. В то же время, в данном исследовании изменение показателей липидного обмена не было ассоциировано с наличием депрессивного состояния у пациентов с СД 1. Полученные результаты позволяют предположить, что депрессивные состояния оказывают существенное влияние на комплаентность пациентов с СД 1 и нарушают соблюдение рекомендаций по питанию, физической активности и коррекции дозы инсулина, что результируется в развитие декомпенсации углеводного обмена.

Заключение

1. Распространенность депрессии среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа составила 29% , что диктует необходимость использования методов диагностики тревоги и депрессии у этой категории пациентов.

2. Уровень HbA1C у пациентов с депрессией был достоверно выше, чем у пациентов без депрессивного состояния.

3. Наличие депрессивного состояния ассоциировано с уровнем HbA1C более $7,5\%$.

4. У пациентов с депрессивными состояниями были выявлены значимо высокие уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП.

5. Наличие депрессивного состояния не ассоциируется с показателями общего ХС, ХС ЛПНП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Отношение к лечению у больных сахарным диабетом. Влияние сопутствующих депрессивных и тревожно-фобических расстройств / М. Ю. Дробижев [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 5. — С. 37–39.
2. Смуглевич, А. Б. Депрессии в общей медицинской практике / А. Б. Смуглевич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 256 с.
3. Смуглевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смуглевич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 432 с.
4. Дробижев, М. Ю. Распространенность психических расстройств в общей медицинской сети и потребность в фармакотерапии / М. Ю. Дробижев // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 5. — С. 175–180.
5. Сахарный диабет и депрессивные расстройства / М. Б. Анциферов [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1480–1483.
6. Talbot, F. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / F. Talbot, A. Nouven // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
7. Roy, A. Depressive symptoms in African-American type 1 diabetics / A. Roy, M. Roy // Depress Anxiety. — 2001. — № 13. — P. 28–31.
8. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361–370.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 10.10.2011

УДК 615.211.099–06:[611.91+611.93]:591.4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ НЕОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ В ОБЛАСТЬ ГОЛОВЫ И ШЕИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
Белорусский Сотрудничающий Центр Европейской Ассоциации
черепно-челюстно-лицевой хирургии, г. Минск
Минский консультативно-диагностический центр

Целью работы было изучение возможных патологических изменений (хронической токсичности) макроорганизма при повторных введениях местных анестетиков в терапевтических дозах. Были сформированы три серии лабораторных животных. В 1 серии — 16 особей, которым вводили 2% раствор лидокаина гидрохлорида. Во 2 серии — 5 особей, в 3 — 17 особей, которым вводили 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 разных производителей. Выполняли 5 введений, через 3–4 дня. Результаты позволяют сделать вывод, что повторные введения местных анестетиков могут приводить к развитию хронической ток-

сичности, что диктует необходимость дальнейших исследований с целью разработки методов профилактики и прогнозирования развития подобных побочных токсических эффектов.

Ключевые слова: хроническая токсичность, анестетики.

RESULTS OF THE STUDY OF CHRONIC TOXICITY IN THE REPEATED APPLICATION OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS INTO THE REGIONS OF HEAD AND NECK IN EXPERIMENT

I. O. Pokhodenko-Chudakova, E. V. Maksimovich, S. F. Kuralenya

Belarussian State Medical University, Minsk
Belarussian Cooperative Center of European Association
for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Minsk
Minsk Consultative Diagnostic Center

The aim of the work was to study the possible pathological changes (in chronic toxicity) of a macroorganism in the repeated introduction of local anesthetic agents in therapeutic doses. We singled out three series of laboratory animals. 16 animals formed the first series and were treated with 2-percent solution of lidocaine hydrochloride. The second series included 5 animals, the third series — 17 animals who were treated with 4-percent solution of articaine hydrochloride with adrenaline 1:200000 from different producers. We performed 5 injections every 3–4 days. The achieved results made it possible to make a conclusion that the repeated introductions of the local anesthetic agents could provoke the development of chronic toxicity which required further research aimed at the determination of the prophylaxis methods and prediction for the development of the similar toxic side effects.

Key words: chronic toxicity, anesthetic agents.

Введение

Обезболивание стоматологических манипуляций было и продолжает оставаться одним из наиболее актуальных вопросов в стоматологии [1, 9]. Эффективность и безопасность местной анестезии во многом определяется не только качеством анестетика, но и общим состоянием пациента, индивидуальной общей резистентностью его организма, а также наличием сопутствующих заболеваний [6, 14].

В настоящее время участились сообщения о неадекватной реакции пациентов на повторное введение местных анестетиков при проведении амбулаторных хирургических вмешательств стоматологом-хирургом. При этом фармакокинетика и фармакодинамика используемых специалистами местных анестетиков не предполагали развития хронической токсичности при повторном введении через временные интервалы, превышающие период полувыведения данных лекарственных средств.

Следует обратить внимание на тот факт, что как в странах СНГ, так и во всем мире отмечается тенденция к старению населения [13]. Так, в Европейском статистическом обзоре за 2010 г. имеются сведения, что к 2030 г. доля населения 65 лет и старше в Республике Беларусь составит 19 %. По данным на 2009 г. этот показатель равнялся 14,1 %. Стоматологический статус населения в целом в настоящее время делает значительной в количественном отношении группу пациентов, которым требуются неоднократные введения местных анестетиков при санации полости рта по ортопедическим показаниям. Таким пациентам местные анестетики применяются неод-

нократно, как правило, через 2–3 дня. Кроме того, подавляющее большинство упомянутых пациентов относятся к старшей возрастной группе, в которой заболеваемость патологией сердечно-сосудистой системы составляет 15,41 % [8]. Причем 12 % (77,8 % из группы сердечно-сосудистой патологии) приходится на долю артериальной гипертензии [10]. По данным стоматологического отделения УЗ «5-я поликлиника» г. Минска, на прием к врачу-стоматологу в течение года обращаются 87 % пациентов с артериальной гипертензией, чей возраст превышает 50 лет, 56,4 % — старше 60 лет. Следует также отметить, что у данной группы пациентов резко увеличивается риск развития общих осложнений при случайном внутрисосудистом введении анестетика, что обуславливает обязательное проведение аспирационной пробы и медленное (1 мл/мин) введение раствора [5, 11]. По данным А. Ф. Бизяева и соавт. (2002), от 30 до 76 % пациентов, обращающихся к стоматологу, страдают соматическими заболеваниями [7]. В то же время известно, что указанные факты могут способствовать развитию хронической токсичности лекарственных средств [3].

Все изложенное диктует необходимость экспериментального исследования данного вида осложнений местной анестезии и разработки новой системы профилактики и прогнозирования их развития.

Цель работы

Изучение возможных патологических изменений (хронической токсичности) макроорганизма при повторных введениях местных анестетиков в терапевтических дозах.

Объекты и методы

Для изучения хронической токсичности были выбраны анестезирующие средства, наиболее часто используемые в повседневной стоматологической практике в учреждениях здравоохранения: 2 % раствор лидокаина гидрохлорида и 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200 000.

В качестве экспериментальной модели были выбраны белые лабораторные мыши, альбиносы. Выбор был обусловлен тем, что по данным специальной литературы именно эти животные используются для определения токсичности химических веществ при стандартизации фармакологических препаратов [15]. В процессе проведения исследований была учтена возможность влияния на результаты гормональных колебаний, в связи с чем в эксперимент включали только половозрелых самцов с массой тела 22–35 г. Все животные были получены из питомника Центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Перед экспериментом животные прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария. Экспериментальные исследования выполняли в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [4].

Терапевтические дозы местных анестетиков рассчитывались на единицу массы тела исходя из данных клинической фармакологии [2].

Были сформированы три серии лабораторных животных. Всем животным анестетики вводились из расчета 50 мг/кг массы тела в поднижнечелюстную область (вариант выполнения мандибулярной анестезии внеротовым поднижнечелюстным доступом). В 1 серии было 16 особей, которым вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида. Во 2 серии наблюдали 5 особей, в 3 — 17 особей, которым вводили 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 разных производителей. Было выполнено по 5 введений, осуществляемых каждые 3–4 дня, после чего животные были выведены из эксперимента.

В контрольную серию вошли 4 здоровых половозрелых самца. Данные животные каким-либо воздействиям не подвергались.

В процессе исследования изучались поведенческие реакции экспериментальных животных на введение лекарственных средств, отмечались токсические влияния на центральную нервную систему (ЦНС): судорожные явления, вялость, явления гемипареза или парепареза, гиперактивность. Регистрировали наличие одышки. Фиксировали факты летальности.

У погибших и выведенных из эксперимента особей, в том числе и контрольной серии, проводили забор паренхиматозных органов на патоморфологическое исследование на каждом из этапов выполнения эксперимента. Полученный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина,

проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующим заключением в бальзам [12]. Изготовленные гистологические препараты подверглись тщательному изучению с использованием световой микроскопии.

Результаты

Летальность после введения составила в 1 серии — 6 (37,5 %) особей, во 2 — 3 (60 %), в 3 серии — 4 (23,53 %). Причем в 1 и 2 сериях летальность отмечалась в течение 5 минут после введения препарата с выраженными явлениями гемипареза на стороне введения, без судорожных явлений, в отдельных наблюдениях «на игле», что можно было расценить как результат внутрисосудистого введения. В 3 серии было 2 (11,77 %) факта летальности в течение суток после введения. Кроме того, у животных 3 серии были зарегистрированы явления гипервозбудимости и гиперактивности, а также агрессивность отдельных особей. У всех экспериментальных животных констатировалась одышка с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры.

При патоморфологическом исследовании особей серии контроля в печени определялись эктазия и умеренное полнокровие сосудов центральных и портальных трактов. При исследовании почек отмечалось обычное гистологическое строение.

По результатам патоморфологического исследования в 1 серии в печени экспериментальных животных наблюдаются при 1 и 2 введении препарата умеренный паренхиматозный и интерстициальный отек, мелкие очаги некроза гепатоцитов, преимущественно, центрлобулярно и возле центральных вен с перифокальной клеточной воспалительной реакцией. В единичных портальных трактах констатируется скудная воспалительная реакция и слабовыраженный холестаз. После 5 введений у особей 1 серии в отдельных препаратах печени наблюдается слабо выраженный ядерный полиморфизм и мелкие очаги некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией (в инфильтрате отмечено большое число эозинофилов), скудная воспалительная инфильтрация в отдельных портальных трактах, нерезко выраженный, преимущественно внутрипротоковый холестаз. В других препаратах печени воспалительная реакция в портальных трактах была более выражена, определялась во всех портальных трактах. Отмечалась также воспалительная инфильтрация вокруг центральных вен. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами с примесью небольшого количества эозинофилов и единичных нейтрофилов. Мелкие очаги некроза гепатоцитов были более многочисленными. В отдельных ядрах отмечались эозинофильные внутриядерные включения. В 1 серии при патоморфологическом исследовании в

почках после 1–2 введений определялась эктазия и полнокровие сосудов юкстамедуллярной зоны, диапедзные и мелкоочаговые кровоизлияния, неравномерное полнокровие клубочков, единичные мелкие, преимущественно периваскулярные, круглоклеточные инфильтраты. После 5 введений в части препаратов регистрировалось нерезко выраженное полнокровие с единичными диапедзными кровоизлияниями, неравномерное полнокровие клубочков. В других препаратах отмечалось неравномерное полнокровие клубочков, дистрофические изменения канальцевого эпителия и мелкие немногочисленные круглоклеточные инфильтраты в интерстиции. В третьих препаратах — число инфильтратов и размеры их были больше, констатировались клубочковые сосудистые нарушения (мукоидное и фибриноидное набухание).

Во 2 серии при патоморфологическом исследовании печени после 1–2 введений определялась эктазия и умеренное полнокровие центральных и портальных вен, мелкие множественные очажки некроза гепатоцитов с периваскулярной воспалительной инфильтрацией (лимфоциты, макрофаги, единичные нейтрофилы и эозинофилы). Присутствовали нерезко выраженные воспалительные изменения и слабовыраженный холестаза в отдельных портальных трактах, а также слабо выраженная среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов и отек синусоидов. После 5 введений выявлялось полнокровие, отек синусоидов, мелкие немногочисленные некрозы гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией, васкулиты и мелкие периваскулярные, воспалительные инфильтраты единичных центральных вен, портальный и перипортальный холестаза и скудные периваскулярные инфильтраты во многих портальных трактах, а также очаговый центролобулярный холестаза и увеличение ядер гепатоцитов. При изучении почек у особей 2 серии после 1–2 введений препарата регистрировалась эктазия и полнокровие сосудов на границе коры и мозгового слоя. Отмечались немногочисленные диапедзные кровоизлияния, неравномерное полнокровие клубочков. В одной из почек — периваскулярный очажок круглоклеточной инфильтрации в интерстиции. После 5 введений было выявлено умеренно выраженное полнокровие коры и мозгового слоя.

У особей 3 серии при патоморфологическом исследовании печени после 1–2 введений определялось полнокровие и расширение сосудов, нерезко выраженный, преимущественно перипортальный холестаза, единичные мелкие очажки некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией, воспалительная инфильтрация единичных портальных трактов от слабой до умеренной. После 5 введений препарата констатировался слабый ядерный полиморфизм, немногочисленные мелкие очажки некроза гепатоцитов с

перифокальной воспалительной реакцией, скудная воспалительная инфильтрация единичных портальных трактов, слабый перипортальный и центролобулярный холестаза. В некоторых препаратах отмечалось большее число очагов некроза и они были крупнее. Воспалительная инфильтрация портальных трактов была выражена слабо, но определялась в значительном их числе. Скудные воспалительные инфильтраты локализовались возле единичных центральных вен. При исследовании почек после 1–2 введений анестетика наблюдалось умеренное полнокровие. После 5 введений в отдельных препаратах в собирательных трубках присутствовали очажки петрификации и уплотненные эозинофильные массы. В других препаратах выявлялись мелкие единичные, преимущественно периваскулярные, круглоклеточные инфильтраты в интерстиции.

Из полученных результатов очевидно, что частые повторные введения местных анестетиков не всегда безопасны для организма. Значительную частоту токсических проявлений со стороны ЦНС можно объяснить, во-первых, особенностями иннервации и васкуляризации головы и шеи, во-вторых, нарушением техники введения анестетика (при введении в сосуд). Гепатотоксическое действие лидокаина может объясняться фармакокинетикой и фармакодинамикой данного препарата. Известно, что 70 % всосавшегося препарата подвергается биотрансформации при первом прохождении через печень, а 90–95% его дозы метаболизируется в печени микросомальными оксидазами путем окислительного М-деалкилирования аминогруппы, гидроксирования кольца, расщепления амидной связи и конъюгации. Образующиеся метаболиты (моноэтилглицинксилидин и глицинксилидин) частично сохраняют активность и оказывают токсическое действие. Причем моноэтилглицинксилидин способен вызывать судороги, а глицинксилидин — угнетать ЦНС. Эти соединения обладают ганглиоблокирующим эффектом, влияют на кровяное давление и сердечную деятельность. Кроме того, без вазоконстриктора лидокаин расширяет сосуды, быстро всасывается, что увеличивает риск побочных эффектов и укорачивает действие препарата. Наши исследования будут продолжены с целью разработки методов профилактики побочных токсических эффектов при частых повторных введениях местных анестетиков.

Вывод

Анализ проведенных исследований позволяет сделать вывод, что повторные введения местных анестетиков могут приводить к развитию хронической токсичности. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью разработки методов профилактики и прогнозирования развития подобных побочных токсических эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Анисимова, Е. Н.* Клиническое обоснование выбора средств для местного обезболивания при амбулаторных стоматологических вмешательствах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Е. Н. Анисимова; Московский медицинский стоматологический институт. — М., 1998. — 32 с.
2. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
3. *Гажва, С. И.* Методы обезболивания в стоматологии при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. И. Гажва, В. В. Пичугин, В. В. Соколов. — Н. Новгород: НГМА, 2008. — 124 с.
4. *Денисов, С. Д.* Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здоровоохранение. — 2001. — № 4. — С. 40–42.
5. *Маламед, С. Ф.* Аллергические и токсические реакции на местные анестетики / С. Ф. Маламед // Клиническая стоматология. — 2004. — № 4. — С. 26–30.
6. *Маламед, С. Ф.* Возможные осложнения при местном обезболивании / С. Ф. Маламед // Клиническая стоматология. — 2000. — № 1. — С. 23–26.
7. Обезболивание в условиях стоматологической клиники / А. Ф. Бизяев [и др.]. — М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002. — 144 с.
8. Основные заболевания сердечно-сосудистой системы и тактика стоматолога при их лечении / Л. П. Егорова [и др.]. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002. — 66 с.
9. От новокаина к артикаину (к 100-летию синтеза новокаина) / С. А. Рабинович, [и др.]. — М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. — 248 с.
10. Профилактика неотложных состояний на амбулаторном стоматологическом приеме с использованием рефлексотерапии / И. О. Походенько-Чудакова [и др.]. // Сб. науч. работ «Груды молодых ученых». — Минск, 2004. — С. 110–114.
11. *Процаев, К. И.* 140 тезисов об артериальной гипертензии / К. И. Процаев, А. Н. Ильницкий. — Минск, 2003. — С. 104.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хибриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
13. *Столяренко, П. Ю.* Местная и общая анестезия в геронтостоматологии / П. Ю. Столяренко, В. В. Кравченко. — Самара: СамГМУ, Самарский научный центр РАН, НИИ «Международный центр по проблемам пожилых», 2000. — 196 с.
14. *Шугайлов, И. А.* Обезболивание и неотложная помощь пациентам в стоматологической практике: лекции / И. А. Шугайлов. — М.: РМАПО, 2003. — 162 с.
15. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests / A. J. Bircher [et al.] // Contact Dermatitis. — 1996. — Vol. 34, № 6. — P. 387–389.

Поступила 17.06.2011

УДК 616.314.163–089.27–06:616.833.156.6

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЯТРОГЕННОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
N. ALVEOLARIS INFERIOR В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ И ЭКСПЕРИМЕНТА**

И. О. Походенько-Чудакова, К. В. Вилькицкая, С. Р. Крыжевич

**Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
8-я городская поликлиника, г. Минск**

Цель работы — на основании клинических и экспериментальных данных определить тактику и сроки проведения хирургического лечения при токсических повреждениях нижнего альвеолярного нерва. В клинике обследовано 7 пациентов с токсическим повреждением нижнего альвеолярного нерва, развившимся в результате эндодонтического лечения жевательной группы зубов. В эксперименте наблюдали 37 кроликов. Из них 25 животных составили опытную серию, а 12 — контрольную. При выведении пломбировочного материала в нижнечелюстной канал следует в сроки до 21 суток удалить инородное тело для предупреждения необратимых морфофункциональных изменений в N. alveolaris inferior, а также с целью профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений в костной ткани нижней челюсти и предупреждения стойкого болевого синдрома в отдаленном периоде.

Ключевые слова: нижний альвеолярный нерв, ятрогенные повреждения нерва.

**RESULTS OF IATROGENIC TOXIC INJURIES OF N. ALVEOLARIS INFERIOR
IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL CONDITIONS**

I. O. Pokhodenko-Chudakova, K. V. Vilkitskaya, S. R. Kryzhevitch

**Belarussian State Medical University, Minsk
Municipal Polyclinic No.8, Minsk**

The aim of the work was to determine the method and terms of the surgical treatment for toxic injuries of inferior alveolar nerve according to the clinical and experimental indices. We examined 7 patients with a toxic injury of the inferior alveolar nerve due to the endodontic treatment of masticatory teeth. 37 rabbits were observed in the experiment. The experimental group consisted of 25 animals and the control group included 12 animals. During the introduction of the filling material into the mandibular canal it was necessary to remove the foreign body within twenty one days in order to prevent the irreversible multifunctional changes of the inferior alveolar nerve and to take preventive measures against the development of pyoinflammatory diseases of the bone tissue of mandible as well as to prevent stable pain syndrome in future.

Key words: inferior alveolar nerve, iatrogenic injuries of nerve.

Введение

Выведение пломбировочного материала за пределы корня зуба является одним из наиболее частых осложнений стоматологического лечения [4]. Подобные осложнения обусловле-

ны нарушением техники препарирования корневого канала, отсутствием необходимого контроля на этапах проведения эндодонтического лечения при помощи лучевых методов исследования, а также анатомическими особенно-

стями челюстей пациентов и тем, что врачи стоматологи-терапевты не всегда используют специальное оборудование — апекс-локаторы [9]. Причиной острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в 85–90 % являются очаги хронической одонтогенной инфекции, развивающиеся в результате погрешностей эндодонтического лечения, в том числе некачественной obturации корневых каналов [12]. Зубы, леченные по поводу осложненного кариеса и имеющие изменения в периапикальных тканях, в 98–99 % являются причиной остеомиелитов челюстей, осложненных флегмонами челюстно-лицевой области [13]. Причем качество лечения моляров и премоляров до настоящего времени оценивается многими исследователями как неудовлетворительное [2]. Кроме того, по данным ряда авторов, частота апикальных периодонтитов, развившихся в результате неадекватного лечения пульпита, составляет 60–70 % [1, 5]. Факторами, способствующими формированию очагов хронической одонтогенной инфекции, являются: лизис пломбирочного материала в области верхушки корня более чем на 1/3, перфорация корня при механической обработке корневого канала, выведение пломбирочного материала в нижнечелюстной канал. Все указанные факторы ведут к снижению неспецифической резистентности организма пациента [11, 14], что является фоном для развития более тяжелых осложнений, таких как одонтогенный остеомиелит, который, в свою очередь, может осложниться абсцессом, флегмоной, медиастинитом, сепсисом [6].

В соответствии с данными экспериментального исследования С. В. Сирака, А. А. Михайленко, А. Б. Ходжаяна (2009) было установлено, что механизм воздействия на ткани сосудисто-нервного пучка у большинства пломбирочных материалов носит однотипный характер. При длительном нахождении пломбирочного материала в нижнечелюстном канале возникает лизис нерва и выраженные сосудистые нарушения. Результаты изучения свойств цинкоксидэвгеноловой пасты показали, что цитотоксические свойства данного препарата выражены и сохраняются более длительный период, чем у других [10]. В современной стоматологической практике при эндодонтическом лечении широко используются цинкоксидэвгеноловые цементы, одним из которых является «Эндометазон». При его воздействии на ткани сосудисто-нервного пучка к 6 месяцу наблюдения происходит полное исчезновение нерва и образование рубца. Более длительное, до 12 месяцев, воздействие средства «Эндометазон» вызывает расплавление стенок окружающих нерв кровеносных сосудов [7]. Однако в специальной литературе мы не обнаружили

сообщений с чеками данными о клинических проявлениях ятрогенных токсических повреждениях нижнего альвеолярного нерва и соответствующих им макроскопических морфологических изменениях, что и определяет актуальность представляемого исследования.

Цель работы

На основании клинических и экспериментальных данных определить тактику и сроки проведения хирургического лечения при токсических повреждениях нижнего альвеолярного нерва.

Объекты и методы

В условиях клиники было выполнено обследование 7 пациентов с токсическим ятрогенным повреждением нижнего альвеолярного нерва, развившимся в результате проведенного ранее эндодонтического лечения жевательной группы зубов. 2 пациентам (28,6 %) было проведено лечение корневых каналов премоляров, 5 (71,4 %) — моляров нижней челюсти в условиях учреждения здравоохранения стоматологического профиля по месту жительства. С момента проведения лечения всех пациентов и до момента обследования прошло более 6 месяцев.

В экспериментальных условиях наблюдали 37 лабораторных животных (самцов кроликов породы Шиншилла). Из них 25 животных составили опытную серию, которой была создана модель токсического ятрогенного повреждения нижнего альвеолярного нерва, реализованная на основе способа моделирования травматического неврита *N. alveolaris inferior* у кролика в эксперименте [8] в нашей модификации. Контрольную серию составили 12 животных с моделью механического травматического повреждения нижнего альвеолярного нерва.

В послеоперационном периоде всем лабораторным животным проводилась антибактериальная терапия с целью профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений. Швы снимались на 7 сутки. Наблюдение за динамикой развития токсического ятрогенного повреждения нижнего альвеолярного нерва проводили в сроки: на 3, 7, 14, 21 сутки и через 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 месяцев после создания модели. Оценивали наличие гнойно-воспалительных процессов в костной ткани нижней челюсти и окологлазничных мягких тканях, а также при заборе материала на патогистологическое исследование изучали динамику макроскопических изменений нижнего альвеолярного нерва. В опытной серии оценку динамики изменений *N. alveolaris inferior* проводили в зависимости от длительности токсического ятрогенного воздействия цинкоксидэвгеноловой пасты на нервный ствол.

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [3].

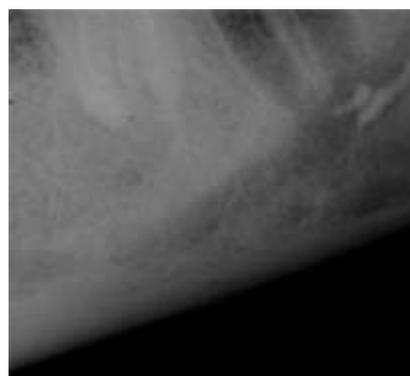
Результаты

При проведении клинических исследований у 5 пациентов (71,4 %), согласно данным анамнеза, непосредственно после завершения эндодонтического лечения были выявлены функциональные нарушения, характеризующиеся болями при накусывании на «причинный» зуб, а также констатированы явления парестезии в зоне иннервации нижнего альвеолярного нерва. На основании данных лучевых методов исследования — контрольных денальных рентгенограмм после завершения эндодонтического лечения в нижнечелюстном канале определялось инородное тело — плом-

бировочный материал (рисунок 1а). Всем пациентам в амбулаторных условиях было проведено удаление «причинного» зуба, но инородное тело — пломбировочный материал продолжал находиться в нижнечелюстном канале (рисунок 1б). Операция по его удалению с последующей микрохирургической декомпрессией *N. alveolaris inferior* не проводилась. Все указанные пациенты при обследовании в отдалённом периоде после выполнения эндодонтического лечения отмечали сохранение парестезии в зоне иннервации нижнего альвеолярного нерва, а также присутствие болевого синдрома различной степени интенсивности.



а



б

Рисунок 1 — На контрольных денальных рентгенограммах:

а — после завершения эндодонтического лечения определяется инородное тело — пломбировочный материал, локализующийся в нижнечелюстном канале; б — инородное тело — пломбировочный материал в нижнечелюстном канале после удаления «причинного» зуба

При этом следует отметить, что в абсолютном большинстве наблюдений — у 4 пациентов (57,1 %) указанное осложнение было связано с индивидуальными анатомическими особенностями расположения зубов в костной ткани нижней челюсти, когда их корни прилежали к верхней стенке канала или выступали в него.

У 2 пациентов (28,6 %) пломбировочный материал в результате эндодонтического лечения премаляров нижней челюсти был выведен поднадкостнично в проекции ментального отверстия. При этом клинически определялась парестезия, что было обусловлено давлением пломбировоч-

ного материала на нижнеальвеолярный нерв в месте выхода его из *foramen mentale* (рисунок 2). В поликлинике по месту жительства врачом стоматологом-хирургом у данных пациентов было проведено оперативное вмешательство по следующей схеме. В проекции инородного тела был сделан разрез слизистой оболочки с рассечением надкостницы и удален пломбировочный материал в ближайшие сроки после возникновения данного осложнения. Чувствительность в зоне иннервации ментального нерва восстановилась в полном объеме, болевой синдром в отдаленные сроки наблюдения зафиксирован не был.



Рисунок 2 — На контрольной дентальной рентгенограмме: после завершения эндодонтического лечения премоляров нижней челюсти определяется инородное тело — пломбировочный материал, локализующийся в проекции ментального отверстия

Результаты сравнительной оценки данных экспериментальных исследований показали, что у лабораторных животных опытной серии уже на третьи сутки макроскопически отмечались признаки деструкции нервного ствола и наличие гнойно-воспалительных осложнений при сроке наблюдения 21 сутки и более. Нижний альвеолярный нерв в месте непосредственного воздействия токсического агента — пломбировочного материала на основе параформальдегида был изменен в цвете, опреде-

лялись участки некроза серовато-черного цвета. Отмечалось утолщение, отек, расслоение и гиперемия нервного ствола на всем протяжении от *foramen mandibulare* до *foramen mentale* (рисунок 3). В контрольной серии экспериментальных животных макроскопически было выявлено только нарушение целостности нервного ствола и участки его незначительного утолщения. Явления травматизации и неврита становились очевидными на сроке наблюдения 1 месяц и более.



Рисунок 3 — Макроскопическая картина патоморфологических признаков деструкции нервного ствола при сроке наблюдения 21 сутки

В опытной серии животных на сроке наблюдения 21 сутки и более при макроскопическом изучении костной ткани отмечалось изменение ее плотности. Тело и альвеолярный отросток нижней челюсти в области локализации токсического воздействия были деформированы, определялось муфтообразное утолщение челюстной кости. Под наружной кортикальной пластинкой находился воспалительный инфильтрат с гнойным экссудатом. Структура костной ткани была рыхлой и хрупкой. При пальпации наружной корти-

кальной пластинки в области деформации определялся симптом «пергаментного хруста». Все указанные клинические признаки соответствовали диагнозу: «Остеомиелит». У всех наблюдаемых экспериментальных животных данной серии остеомиелит осложнялся абсцессом околочелюстных мягких тканей, локализовавшимся в подподбородочной области. Абсцессы характеризовались наличием плотной капсулы, не спаянной с наружной кортикальной пластинкой и кожными покровами. В процессе проведения первичной хи-

рургической обработки гнойного очага было выявлено, что содержимое абсцесса представляет гнойный экссудат белого цвета, творожистой консистенции, с неприятным запахом. Диаметр абсцесса варьировал в пределах 1–3 см и не имел прямой зависимости от сроков наблюдения. У 2 лабораторных животных опытной серии (8 %) абсцессы вскрылись самостоятельно, а при пальпации определялось только наличие плотной соединительнотканной капсулы. Частота развития гнойно-воспалительных осложнений при токсическом ятрогенном повреждении нижнего альвеолярного нерва составила 48 %. Сроки развития таких осложнений варьировали в пределах от 21 суток до 6 месяцев наблюдения, причем с увеличением срока наблюдения частота развития гнойно-воспалительных процессов возрастала в два раза, начиная с 3 месяцев.

В контрольной серии экспериментальных животных с травматическим повреждением нижнего альвеолярного нерва аналогичные осложнения развились у 2 животных (16,7 %). При этом костная ткань челюсти была обычной структуры и плотности. В месте травматизации структура кости в последующем восстанавливалась.

Вывод

При осложнении эндодонтического лечения — выведения пломбирочного материала в нижнечелюстной канал следует в кратчайшие сроки (до 21 суток) удалить инородное тело для предупреждения необратимых морфофункциональных изменений в *N. alveolaris inferior*, а также с целью профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений в костной ткани нижней челюсти и предупреждения стойкого болевого синдрома в отдаленном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Боровский, Е. В. Эндодонтическое лечение / Е. В. Боровский, Н. С. Жохова. — М., 1997. — 63 с.
2. Григорьянц, Л. А. Лечение травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбирочного материала в

нижнечелюстной канал / Л. А. Григорьянц, С. В. Сирак // Клиническая стоматология. — 2006. — № 1. — С. 52–57.

3. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здравоохранение. — 2001. — № 4. — С. 40–42.

4. Зобачева, В. В. Выведение пломбирочного материала в нижнечелюстной канал (Клинический случай) / В. В. Зобачева, Л. А. Горева // Технологии XXI в. в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: материалы научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием, 30–31 октября. — Тверь, 2008. — С. 292–293.

5. Иванов, В. С. Воспаление пульпы зуба / В. С. Иванов, Л. И. Урбанович, В. П. Бережной. — М., 1990. — 207 с.

6. Итоги обсуждения классификации острых одонтогенных воспалительных заболеваний / Н. Н. Бажанов [и др.]. // Стоматологи. — 1990. — № 3. — С. 87–89.

7. Михайленко, А. А. Клинико-экспериментальное обоснование лечения и реабилитации пациентов с невритом, вызванным выведением пломбирочного материала в нижнечелюстной канал: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / А. А. Михайленко; ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития». — Ставрополь, 2009. — 23 с.

8. Походенько-Чудакова, И. О. Способ моделирования травматического неврита нижнеальвеолярного нерва у кролика в эксперименте: (51) МПК (2009) G09B 23/00 (21) а 20081423 (22) 2008.11.12. (71) Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (ВУ) / И. О. Походенько-Чудакова, Е. А. Авдеева. — № 13836. Заявл. 11.12.2008 — Опубл. 30.12.2010 // Официальный бюллетень государственного пат. ведомства Республики Беларусь. — 2010. — № 6. — С. 131.

9. Родз, Д. С. Повторное эндодонтическое лечение / Д. С. Родз. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 216 с.

10. Сирак, С. В. Изучение морфологических изменений, возникающих в сосудисто-нервном пучке кролика под действием различных пломбирочных материалов в эксперименте / С. В. Сирак, А. А. Михайленко, А. Б. Ходжаян // Эндодонтия today. — 2009. — № 3. — С. 29–35.

11. Шалак, О. В. Роль очагов одонтогенной инфекции в формировании метаболического статуса организма у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / О. В. Шалак; Санкт-Петербургская мед. акад. последипломного образования. — СПб., 2000. — 18 с.

12. Шаргородский, А. Г. Профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи и их осложнений в стоматологической поликлинике / А. Г. Шаргородский // Труды VII Всерос. съезда стоматологов. — М., 2001. — С. 126–128.

13. Шульман, Ф. И. Клинико-морфологическое обоснование методов лечения верхнечелюстного синусита, возникшего после эндодонтического лечения зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Ф. И. Шульман; Санкт-Петербургская мед. акад. последипломного образования. — СПб., 2003. — 19 с.

14. Changes in the mouth mucosa in patients with chronic inflammatory intestinal diseases / G. Colella [et al.] // Minerva Stomatol. — 1999. — Vol. 48, № 9. — P. 367–371.

Поступила 17.06.2011

УДК 616.71-007.234:616-001.5-07

АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НИЗКОТРАВМАТИЧНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ, В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ ЗА 2007–2010 ГГ.

Г. Н. Романов, Д. В. Попков

**Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Управление здравоохранения Гомельского облисполкома**

Проведен расчет показателей первичной заболеваемости низкотравматичными переломами шейки бедренной кости у пациентов в возрасте старше 50 лет, проживающих в Гомельской области. Средний возраст, при котором произошел перелом, превышает 70 лет, при этом у лиц в возрасте 60–79 лет статистиче-

ски значимых различий в показателях заболеваемости между мужчинами и женщинами не выявлено. В структуре оказания специализированной медицинской помощи пациентам с переломами шейки бедренной кости преобладало скелетное вытяжение (36,9 %), консервативное лечение (35,1 %), остеосинтез (14,9 %) и эндопротезирование тазобедренного сустава (13,1 %).

Ключевые слова: перелом шейки бедренной кости, первичная заболеваемость, остеопороз.

ANALYSIS OF PRIMARY MORBIDITY OF LOW-TRAUMATIC FEMORAL NECK FRACTURES IN PATIENTS OVER 50 IN GOMEL REGION WITHIN 2007–2010

H. N. Romanov, D. V. Popkov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Health Care Administration of Gomel Regional Executive Committee

The estimation of the primary morbidity indicators for low-traumatic femoral neck fractures in patients over 50 residing in Gomel region has been performed. The average age of the fracture occurrence exceeds 70, at the same time there are none statistically significant differences in the morbidity indicators between men and women identified for the age of 60–79. Skeletal traction (36,9 %), conservative treatment (35,1 %), osteosynthesis (14,9 %), and hip replacement (13,1 %) prevailed in the structure of rendering specialized medical care to the patients with the femoral neck fractures.

Key words: femoral neck fracture, primary morbidity, osteoporosis.

Введение

Проблеме остеопороза (ОП) сегодня уделяют большое внимание во многих странах мира в связи с высокой распространенностью заболевания и его тяжелыми последствиями. ОП — это целая группа многофакторных метаболических заболеваний скелета, которые характеризуются прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости с нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению риска переломов от минимальной травмы и даже без таковой [1]. ОП в настоящее время является одной из основных причин развития низкотравматичных переломов и относится к числу заболеваний, которые приводят к снижению качества жизни, инвалидности и увеличению смертности, особенно у пожилых людей. Доказано, что в настоящее время остеопороз является таким же распространенным заболеванием, как и другие социально значимые заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, эндокринных желез [2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ОП: в Европе, США и Японии у 75 миллионов человек установлен диагноз ОП. В 2004 г. в США у 10 млн. американцев в возрасте старше 50 лет был установлен диагноз ОП и у 34 млн. — наличие факторов риска заболевания. В Российской Федерации частота остеопороза среди женщин в возрасте старше 50 лет составляет в среднем 30,5–33,1 %, а среди мужчин — 22,8–24,1 % [3]. В Украине, по данным крупномасштабных исследований, индекс мощности костной ткани при сонографическом исследовании у мужчин

с 20 до 89 лет снижается на 26 %, а частота остеопороза среди женщин данной возрастной категории составляет 20 % [4]. Проведенные в Республике Беларусь исследования по изучению распространенности нарушений плотности костной ткани периферического скелета среди мужчин старше 40 лет показали, что у каждого пятого в возрасте 50–59 лет регистрируется остеопенический синдром и у каждого десятого в возрасте 60–69 лет — остеопороз [5]. Клинически ОП диагностируется при возникновении типичных низкотравматичных переломов, наиболее частой локализацией которых являются дистальный отдел предплечья, тела позвонков грудного или поясничного отделов позвоночника и бедро, при этом наиболее серьезные социально-медицинские последствия наблюдаются при переломах шейки бедренной кости (ШБК). Остеопоротические переломы ассоциируются не только с повышенной заболеваемостью, потерей трудоспособности и снижением качества жизни, но и со значительным увеличением смертности в течение года после травмы [6]. В Республике Беларусь отсутствуют статистические данные по первичной и общей заболеваемости переломами ШБК у лиц пожилого возраста, несмотря на высокую социально-экономическую значимость данной нозологии. В настоящее время в целях профилактики остеопоротических переломов приоритетное значение придается идентификации значимых факторов риска переломов. К вероятным факторам риска, приводящим к развитию перелома, могут относиться семейный анамнез низкотравматичных переломов, низкая физическая активность, прием глюкокортикосте-

роидов, низкая масса тела, курение, злоупотребление алкоголем, предшествующие остеопоротические переломы, предрасположенность к падениям, ранняя менопауза у женщин и некоторые другие.

Для организации эффективной первичной профилактики переломов ШБК, а также предотвращения повторных случаев нарушения целостности костей скелета первоочередной задачей является проведение эпидемиологических исследований по распространенности низкотравматичных переломов у лиц в возрасте старше 50 лет, проживающих как в сельской, так и городской местности, а также углубленного анализа половозрастных особенностей изучаемой нозологии у населения Республики Беларусь.

Материал и методы

Работа велась согласно уникальному дизайну исследования, разработанному в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». В Республике Беларусь отсутствуют официальные статистические данные по переломам ШБК, что делает невозможным оценить в динамике ежегодное количество переломов, а также изучить особенности региональной распространенности изучаемой

патологии. Разработанный дизайн исследования включал несколько этапов. На начальном проведен анализ вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) за 2007–2010 гг. по г. Гомелю и Гомельскому району. В качестве ключевого поля поиска и отбора использована фраза «перелом бедра», которая является обязательной в базе данных вызовов. В качестве лимитирующего возрастного периода пациента выбран интервал от 50 до 100 лет. На втором этапе методом сплошной выборки изучены статистические карты выбывшего из стационара (форма №066/у-07) учреждений здравоохранения, куда были доставлены пациенты бригадами СМП (УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», «Гомельская областная клиническая больница» и «Гомельская городская клиническая больница № 1»). Область поиска включала разделы «основной клинический диагноз» и «сопутствующий диагноз» с кодом S72 по МКБ-10. Верификация диагнозов проведена по медицинской карте стационарного пациента (форма №003/у-07). Расчет показателей первичной заболеваемости по возрастам проводился по формуле:

$$\frac{\text{Абсолютное число переломов в данной возрастной группе}}{\text{Численность населения в данной возрастной группе}} \times 100000 \quad (1)$$

Для расчета использованы данные по численности населения в каждой возрастной группе Главного статистического управления Гомельской области на начало 2008, 2009, 2010 и 2011 гг.

База данных создана с использованием электронных таблиц среды MS Access. Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 и SPSS, 13.0. Для анализа использовались методы параметрической и непараметрической статистики, так как распределение данных внутри групп не носило характер нормального (коэффициент асимметрии > 1,8). Данные представлены в формате Me (Q25 % – Q75 %) для непараметрического распределения и $M \pm \sigma$ - в случае параметрического распределения. Для определения статистической значимости использован критерий Манна-Уитни или Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Экстренная травматологическая помощь пациентам, постоянно и временно проживающим в г. Гомеле и Гомельском районе, оказывается в трех лечебных учреждениях: УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», «Гомельская областная клиническая больница» и «Гомель-

ская городская клиническая больница № 1». Поступление пациентов в указанные стационары осуществляется либо через бригады СМП, либо путем самообращения в приемные отделения этих ЛПУ. Проведен анализ госпитализированных пациентов в возрасте старше 50 лет за период 2007–2010 гг. Согласно полученным данным, бригадой СМП в экстренном порядке путем активного вызова в 2007 г. было доставлено 48,9 % пациентов, в 2008 — 46,2 %, в 2009 — 49,3 % и 2010 г. — 41 % от общего количества пациентов с переломами ШБК. Согласно результатам проверки статистических карт выбывших из стационара, большинство пациентов с переломами ШБК получали лечение в УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». В УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» имелись единичные случаи оказания медицинской помощи таким пациентам, в связи с чем данный стационар не был включен в дальнейший анализ. Кроме этого, из анализа исключены пациенты, временно проживающие или прибывшие в г. Гомель. Результаты рассчитанного абсолютного количества переломов у жителей г. Гомеля и Гомельского района за 2007–2010 гг. представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Количество переломов ШБК по данным травматологических стационаров у пациентов в возрасте старше 50 лет, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе

Показатели	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год
УЗ «БСМП»:				
муж.	49	62	51	38
жен.	108	88	105	83
УЗ «ГОКБ»:				
муж.	8	9	16	6
жен.	17	27	29	34
Итого:				
муж.	57	71	67	44
жен.	125	115	134	117

Как видно из таблицы 1, преобладающее количество пациентов получило лечебно-диагностическую помощь в УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». В сравнении по годам в указанном ЛПУ в 2007 г. лечилось 86,3 %, в 2008 г. — 80,6 %, в 2009 г. — 77,6 % и в 2010 г. — 75,0% пациентов с переломами ШБК. Большинство пациентов в абсолютных значениях были лицами женского пола, что в среднем за 4 года составило соотношение м:ж — 1,0:2,1.

При проведении анализа полученных результатов за 2007–2010 гг. отмечено большое количество активных вызовов бригад СМП (1543 вызова), а также сопровождения в стационар санитарным транспортом (282 случая). Таким образом, на 1 перелом ШБК приходилось в среднем 2,5 вызова скорой медицинской помощи за анализируемый период. Это связано со случаями повторных вызовов после перехода пациента на амбулаторный этап лечения в

связи с развившимися осложнениями, болевым синдромом или обострением имеющейся соматической хронической патологии. По структуре оказываемой специализированной помощи пациентам с переломами ШБК в 36,9 % случаев выполнено скелетное вытяжение, в 35,1 % — они получали консервативное лечение, в 14,9 % был проведен остеосинтез и в 13,1 % случаев — эндопротезирование тазобедренного сустава.

Особое внимание при сборе первичной информации уделялось вопросу характера травмы. В данное исследование не включались пациенты с высокоэнергетическими переломами (в результате дорожно-транспортных происшествий, падений со значительной высоты). Во внимание приняты случаи только низкотравматичных переломов, то есть переломов с высоты, не превышающей высоту собственного роста. Все случаи переломов были разделены по месяцам для выявления тенденций сезонности повышенного травматизма (рисунок 1).

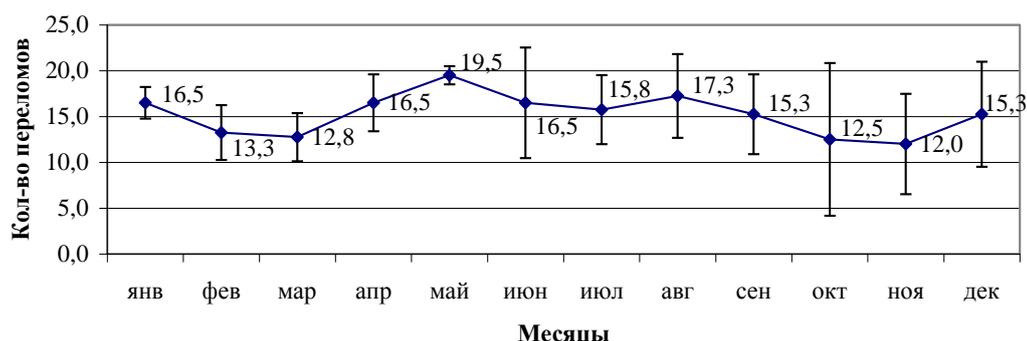


Рисунок 1 — Сезонное распределение случаев низкотравматичных переломов ШБК у пациентов, проживающих в г. Гомеле и Гомельской области, в возрасте старше 50 лет за 2007–2010 гг.

Согласно литературным данным, более половины случаев переломов происходит дома, а остальные — вне его, в течение года, с преимущественным пиком в зимний период [7, 8]. По результатам данного исследования выраженного сезонного пика по переломам ШБК выявлено не было. Это связано с тем, что в группу вошли все пациенты, независимо от ме-

ста наступления перелома (дом, улица). Это может служить косвенным подтверждением остеопоротического характера низкотравматичных переломов. В дальнейшем необходимо провести углубленный анализ обстоятельств и места, где произошла травма, для разработки дополнительных мероприятий по первичной и вторичной профилактике переломов ШБК.

Важным вопросом, требующим решения в рамках данного исследования, является изучение различий частоты переломов у мужчин и женщин, а также их среднего возраста на момент травмы. Ожидаемая продолжительность

жизни женщин в 2009 г. составила 76,4 года, а мужчин — 64,7 года, что на 11,7 года меньше, чем женщин [9]. Соответственно, можно ожидать различий в возрасте пациентов с переломом ШБК (таблица 2).

Таблица 2 — Средний возраст, при котором произошел перелом ШБК, у пациентов старше 50 лет, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе

Показатели	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Мужчины, лет	65,8 ± 10,6	70 ± 11,5	68,4 ± 10	69,5 ± 10,5
Женщины, лет	77,6 ± 8,7	76,9 ± 8,7	77,3 ± 9,3	76,7 ± 9,4
Средний возраст, лет	73,9 ± 10,8	74,3 ± 10,4	74,3 ± 10,4	74,7 ± 10,2

Согласно полученным данным, средний возраст, при котором произошел перелом ШБК, превышает 70 лет, однако отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по возрасту между мужчинами и женщинами. В среднем переломы у мужчин случаются на 7–11 лет раньше, чем в женской популяции.

Основным показателем, позволяющим проводить сравнительный анализ, в том числе и в динамике, является первичная заболеваемость. Перелом ШБК относится к нозологии, при которой первичная заболеваемость по обращаемости равна первичной заболеваемости в целом. Нарушение функции передвижения (ходьбы) в результате перелома приводит к обязательной обращаемости пациента за медицинской помощью. Кроме этого, перелом ШБК

должен быть верифицирован с помощью рентгенологического метода диагностики, что возможно лишь в условиях медицинского учреждения. Таким образом, при расчете показателей первичной заболеваемости необходима верификация случая перелома ШБК в амбулаторно-поликлиническом или стационарном учреждении. В системе отчетности отрасли здравоохранения не предусмотрен учет случаев перелома ШБК, а значит, и отсутствуют данные по показателям общей и первичной заболеваемости. В рамках данного исследования впервые проведен расчет показателей первичной заболеваемости низкотравматичным переломом ШБК у пациентов в возрасте старше 50 лет, с интервалом в 5 лет, за 2007–2010 гг. (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика показателей первичной заболеваемости (случаев на 100 000 населения) переломом ШБК у лиц старше 50 лет, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе

Возрастная группа	Пол	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
50–54 года	муж.	52,18	35,58	29,39	24,34
	жен.	4,17	12,06	19,00	15,14
55–59 лет	муж.	66,30	82,66	80,51	36,65
	жен.	35,48	24,20	14,10	13,90
60–64 года	муж.	117,68	78,10	87,03	49,87
	жен.	40,70	45,73	38,85	35,63
65–69 лет	муж.	95,51	93,70	125,00	44,85
	жен.	68,31	33,70	87,01	76,21
70–74 года	муж.	89,08	132,49	222,85	156,65
	жен.	163,93	152,75	196,20	128,70
75–79 лет	муж.	243,15	325,96	156,74	162,29
	жен.	235,60	247,72	171,50	223,40
> 80 лет	муж.	138,41	463,54	281,77	221,42

Согласно полученным данным, рост показателей первичной заболеваемости отмечен в возрастной группе после 70 лет, достигая максимального значения в возрастном периоде старше 80 лет.

Расчет интенсивных показателей первичной заболеваемости в Гомельской области проводился в два этапа:

1) подсчет абсолютного количества переломов в г. Гомеле и Гомельском районе;

2) изучение количества переломов ШБК в двух случайно выбранных районах Гомельской области (Чечерский и Мозырский).

Выбранные районы имеют разную численность населения, территориально удалены

друг от друга и отличаются различным уровнем оказания медицинской помощи. Суммировав абсолютное число случаев заболевания впервые за 2007–2010 гг. и данные по численности населения г. Гомеля, Гомельского, Че-

черского и Мозырского районов на 1 января года, следующего за анализируемым, получили средние показатели первичной заболеваемости низкотравматичным переломом ШБК в Гомельской области (рисунок 2).

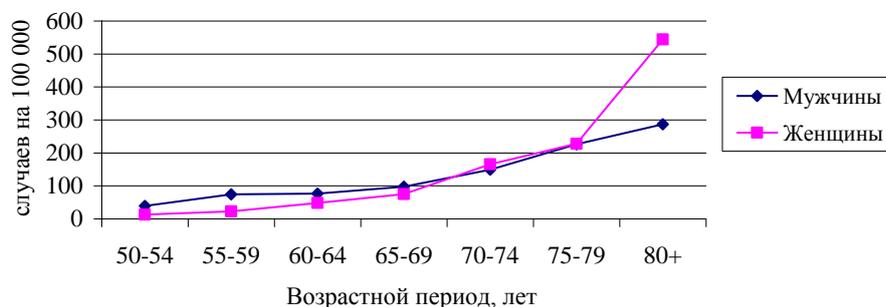


Рисунок 2 — Показатели первичной заболеваемости переломом ШБК у пациентов, проживающих в Гомельской области, за 2007–2010 гг. в зависимости от возраста

Необходимо отметить, что средние показатели первичной заболеваемости у мужчин и женщин в возрасте 60–79 лет статистически не различимы ($p > 0,05$). Полученные результаты требуют более пристального внимания и изучения причин развития низкотравматичных переломов ШБК в мужской популяции с целью выявления значимых факторов риска и иных причин развития заболевания (таблица 4).

Для оценки различий полученных данных в г. Гомеле и Гомельском районе в сравнении с данными Мозырского и Чечерского районов проведен анализ по частоте встречаемости перелома ШБК у мужчин и женщин, длительности пребывания в стационаре, среднему возрасту, при котором произошел перелом, и показателю первичной заболеваемости пациентов в возрасте старше 50 лет. Результаты сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 4 — Зависимость показателей первичной заболеваемости переломом ШБК по возрастным периодам от пола пациентов в возрасте старше 50 лет

Возрастной период	Показатели первичной заболеваемости мужчин (на 100 тыс. населения)	Показатели первичной заболеваемости женщин (на 100 тыс. населения)	Значимость различий, p
50–54 года	38,7	12,6	< 0,001
55–59 лет	73,8	22,3	< 0,001
60–64 года	76,4	47,9	0,080
65–69 лет	96,9	75,1	0,262
70–74 года	148,7	165,0	0,549
75–79 лет	225,8	227,8	0,960
80 лет и >	286,6	543,8	< 0,001

Таблица 5 — Итоговые данные по переломам ШБК в г. Гомеле и Гомельском районе в сравнении с другими регионами Гомельской области

Показатель	г. Гомель и Гомельский район	Мозырский и Чечерский район	Значимость различий, p
Соотношение муж/жен	239/491	59/106	p = 0,486
Длительность стационарного лечения, к/дней	20,0 [8,0; 30,0]	40,0 [24,0; 50,0]	p < 0,001
Средний возраст, при котором произошел перелом, лет	74,2 ± 10,5	72,0 ± 10,9	p = 0,023
Показатели первичной заболеваемости лиц в возрасте старше 50 лет, случаев на 100 тыс. населения	106,4	123,8	p = 0,095

Согласно проведенному анализу, в Мозырском и Чечерском районе при переломах у лиц более раннего возраста отмечается более длительное лечение в стационаре круглосуточного пребывания. В то же время показатели первичной заболеваемости переломом ШБК в сравниваемых регионах статистически не различимы.

Заключение

Таким образом, в г. Гомеле и Гомельском районе за 2007–2010 гг. произошло 730 верифицированных низкотравматичных переломов ШБК у пациентов в возрасте старше 50 лет. Соотношение м:ж составило 1:2 в абсолютных числах, однако показатели первичной заболе-

ваемости пациентов обоих полов в возрасте 60–79 лет статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Перелом ШБК относится к нозологии с длительным периодом стационарного круглосуточного лечения с длительностью пребывания от 20 до 40 дней. При анализе сезонности переломов ШБК в этом исследовании не было получено достоверных пиков в течение года, что требует дальнейшего углубленного изучения обстоятельств и характера травмы бедра. При оказании специализированной медицинской помощи пациентам с переломами ШБК в 36,9 % случаев выполнено скелетное вытяжение, в 35,1 % — пациенты получали консервативное лечение, в 14,9 % — проведен остеосинтез и в 13,1 % случаев — эндопротезирование тазобедренного сустава. При лечении каждого третьего пациента применена только консервативная тактика, что, вероятнее всего, связано с особенностями клинической ситуации и состояния коморбидности по сопутствующей соматической патологии.

УДК 615.37:616.523-08-071-036

**МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

О. А. Романива, И. А. Новикова

**Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Гомельский государственный медицинский университет**

В работе представлены результаты исследования клинической эффективности иммунокоррекции ликолидом и полиоксидонием у 42 больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения. Выявлены особенности патологического процесса, влияющего на эффект иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, иммунокоррекция, клиническая эффективность.

**MONITORING OF THE CLINICAL EFICASY OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY
IN PATIENTS WITH RECURRENT HERPETIC INFECTION**

O. A. Romaniva, I. A. Novikova

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Gomel State Medical University**

The article presents the results of the study of clinical efficiency for the immunocorrective therapy with licopide and polyoxydonium in 42 patients with severe recurrent herpetic infection. The features of the pathological process which influences the effect of the immunocorrective therapy have been revealed.

Key words: herpetic infection, immunocorrection, clinical efficiency.

Герпетическая инфекция представляет собой серьезную клиническую и социальную проблему в связи с широким распространением, склонностью к рецидивирующему течению и низкой эффективностью существующих методов терапии. Учитывая важнейшую роль иммунной системы в контроле репликации и

диссеминации вируса, в схему лечения пациентов с герпетической инфекцией наряду со специфической терапией (герпетическая вакцина) рекомендуется включать иммуностропные препараты [1–6]. Кроме традиционно используемых препаратов интерферона и индукторов интерферона, широко внедряются сред-

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Системный остеопороз : практ. рук. для врачей / Л. Я. Рожинская [и др.] ; под общ. ред. Л. Я. Рожинской. — М.: Мокеев, 2000. — 125 с.
2. Kanis, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk / J. A. Kanis // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9321. — P. 1929–1936.
3. Лесняк, О. М. Социальные и экономические последствия предотвращенного остеопороза и возможные пути организации его профилактики / О. М. Лесняк // Тез. лекций и докл. III Рос. симп. по остеопорозу. — СПб., 2000. — С. 76–77.
4. Современные принципы диагностики, профилактики и лечения заболеваний костно-мышечной системы у людей разного возраста : сб. науч. тр. / В. В. Поворознюк [и др.] ; под общ. ред. В. В. Поворознюка. — Киев: ВПЦ «Экспресс», 2008. — 276 с.
5. Руденко, Э. В. Остеопороз у мужчин / Э. В. Руденко // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных кадров : сб. науч. тр.: в 2 т. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск, 2002. — Т. 1. — С. 244–247.
6. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture / E. A. Chrischilles [et al.] // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 320–323.
7. Epidemiology of fractures in Wales and England / T. P. vanStaa [et al.] // *Bone*. — 2001. — Vol. 29. — P. 517–522.
8. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men / D. C. Mackey // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298, № 20. — P. 2381–2388.
9. Официальный сайт Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Статистические данные Мин. здравоохранения Респ. Беларусь. — Минск, 2011. — Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by>. — Дата доступа: 12.06.2011.

Поступила 04.07.2011

ства, влияющие на Т- и В-клеточный иммунитет (имунофан, изопринозин, диуцифон и др.), а также воздействующие преимущественно на фагоцитарное звено иммунитета (ликопид, полиоксидоний и др.). Тем не менее вопрос о целесообразности их назначения до сих пор дискутируется, так как неудачи при лечении хронической рецидивирующей герпетической инфекции даже при использовании современных иммуномодулирующих средств сохраняются в 15–85 % случаев [7, 8]. Долгосрочный клинический анализ результатов иммунокорректирующей терапии представляет значительный интерес в связи с необходимостью разработки тактики применения иммуотропных средств при герпетической инфекции.

Цель работы

Оценить клиническую эффективность иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 42 пациента с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией (ХРГИ) тяжелого течения, проходившие лечение в отделении иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» и ранее не получавшие иммуотропных препаратов. Среди обследованных были 5 мужчин и 37 женщин в воз-

расте от 20 до 54 лет с частотой обострений герпес-вирусной инфекции не менее 6 раз в год и длительностью заболевания от 1 года до 30 лет.

Имунокоррекция проводилась в период ремиссии герпес-вирусной инфекции в виде монотерапии: 37 пациентов получали ликопид по пролонгированной схеме (2,5 мг 1 раз в день сублингвально 2 раза в неделю в течение 6 недель), 5 больных — полиоксидоний в суппозиториях (6 мг ректально 1 раз в день 3 дня ежедневно, затем через день, курс 10 суппозитория). Ликопид, как правило, использовали при затяжном, вялотекущем инфекционном процессе. При выраженной клинической картине обострений герпес-вирусной инфекции (выраженном болевом синдроме в момент высыпаний, признаках общей интоксикации, повышении температуры тела), при сочетании генитальной герпетической инфекции с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта применялся полиоксидоний, который кроме иммуномодулирующих свойств обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием.

Эффективность лечения оценивали в смешанной группе, не разделяя пациентов в зависимости от принимаемого иммуномодулятора, по уменьшению частоты и длительности рецидивов, а также выраженности клинических симптомов обострения герпес-вирусной инфекции в баллах (таблица 1).

Таблица 1 — Балльная оценка тяжести проявлений рецидивов у больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией [3]

Симптом	Степень выраженности симптомов, баллы		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в обл. высыпаний	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Нет	Имеется	Выраженное
Наличие пузырьков, язв, трещин	Единичные	Небольшое кол-во	Множественные
Эритема и отечность	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см ²	От 2 до 5 см ²	Более 5 см ²
Повышение температуры тела	Норма	До 37,2 °С	Более 37,2 °С
Увеличение регионарных лимфатических узлов	Нет	Единичные	Множественные
Парестезии	Нет	Умеренно выраженные	Сильно выраженные

Для учета и анализа клинических признаков заболевания использовали специальные разработанные нами анкеты, которые заполнялись пациентами вместе с лечащим врачом в день поступления в стационар и через 1 год после завершения иммунокорректирующей терапии при контрольном обследовании. За период наблюдения повторная иммунокоррекция пациентам не проводилась, а в случае обострения герпес-вирусной инфекции они принимали противовирусные препараты из группы ациклических нуклеозидов.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica», 6.0. При оценке полученных данных использовались непараметрические методы вариационной статистики (описательная статистика, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Числовые значения в таблицах представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

Результаты и обсуждение

Анкета, разработанная нами для динамического наблюдения пациентов с ХРГИ, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Анкета для клинического мониторинга больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией

Паспортная часть					
Ф.И.О.					
Возраст	Адрес				
№ истории	№ амбулаторной карты	Дата поступления в стационар	Дата выписки из стационара		
Характер заболевания до иммунокоррекции					
Длительность заболевания (лет)	Частота обострений в год	Дата последнего обострения		Длительность обострения (дни)	
Форма герпетической инфекции по локализации					
Внегенитальная		Аногенитальная		Смешанная	
Локализация высыпаний на коже					
Лабиальная область	Назальная область	Носогубный треугольник	Другая область головы	Туловище	
Факторы, провоцирующие обострение					
Нет	Перегревание (гиперинсоляция)	Переохлаждение	Психоэмоциональные перегрузки	Mensis Обострение интеркуррентных заболеваний	
Тип течения герпетической инфекции					
Ациклический			Монотонный		
Сопутствующие заболевания					
Аллергопатология	Хронические заболевания верхних дыхательных путей	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	Хронические инфекции моче-половой системы	Другая патология	
Диагноз ХРГИ подтвержден					
Клинически		Серологически	ПЦР		
Оценка тяжести обострения до лечения в баллах (согласно таблице 1)					
Прием ациклических нуклеозидов при обострении					
Нет					
Да	Эпизодический		Супрессивный		
	препарат	доза/кратность	препарат	доза/кратность	
Прием иммунотропных препаратов в прошлом					
Нет					
Да	Препарат			Эффект	
	Название препарата	Доза/кратность	Дата приема	Положительный	Отрицательный Без эффекта
Характер заболевания после иммунокоррекции					
Название иммуномодулятора, дата приема, схема					
Частота обострений в год	Длительность обострений	Клинические проявления			
		Не изменились		Изменились каким образом	
Оценка тяжести обострения после иммунокоррекции в баллах (согласно таблице 1)					

По результатам анализа анкет у 27 пациентов диагностирована герпетическая инфекция внегенитальной локализации (лабиальный, назальный герпес, герпес кожи щек, подбородка, век, бедер, ягодиц, крестцовой области), у 6 пациентов — герпетическая инфекция аногенитальной области, у 9 обследуемых — сочетание первых двух форм. У 34 обследованных герпес-вирусная инфекция протекала ациклично, у 8 человек носила монотонный характер. Сопутствующие хронические инфекционно-воспалительные заболевания отмечены у 25 пациентов, из них у 10 обследуемых — хронические инфекции респираторного тракта (фарингит, тонзиллит, трахеит, риносинусит, бронхит), у 10 человек — урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, аднексит, простатит), у 5 пациентов — сочетанной локализации. Возникновение обострений заболевания 35 обследуемых связывали с действием провоцирующих факто-

ров, среди которых наиболее часто указывалось переохлаждение (26 пациентов), психоэмоциональные перегрузки (16), обострение сопутствующих воспалительных заболеваний (10), mensis (9), перегревание (8). В период обострения инфекции системные ациклические нуклеозиды в эпизодическом режиме принимали 33 человека. При первичном обращении пациентов ХРГИ за медицинской помощью в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» дисбиоз кишечной микрофлоры выявлен у 29 обследуемых, при этом в 12 случаях одновременно отмечалась патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь).

Через 1 год после однократной иммунокоррекции полный клинический эффект (уменьшение частоты, продолжительности и выраженности обострений) наблюдался у 10 пациентов, ча-

стичный — у 25 обследуемых (из них клинический эффект по одному из вышеуказанных признаков выявлялся у 9 человек, по 2 признакам — у 16). У 5 пациентов эффект отсутствовал, а в 2 случаях наблюдалась отрицательная реакция (1 пациент отмечал рост частоты обострений и 1 пациент жаловался на увеличение частоты и выраженности тяжести рецидивов). Частичный клинический эффект чаще проявлялся в виде снижения частоты обострений (27 больных), на уменьшение выраженности клинических симптомов обострения указывали 23 пациента, на снижение продолжительности рецидива — 21 человек.

В целом по группе больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией после курса иммунокорректирующей терапии ликопидом или полиоксидонием в течение срока наблюдения выявлялось значимое снижение частоты рецидивов (с 0,8 до 0,7 обострений в месяц, $p < 0,001$), длительности обострений (с 7 до 6 дней, $p < 0,001$), выраженности тяжести симптомов рецидивов герпес-вирусной инфекции (с 14 до 13 баллов, $p = 0,003$). Положительная динамика тяжести рецидивов проявлялась снижением боли, зуда, жжения в области высыпаний ($p < 0,001$), уменьшением эритемы, отечности в местах сыпи ($p = 0,001$) и количества элементов сыпи ($p = 0,003$).

По данным ряда авторов, результат иммуномодулирующей терапии в значительной сте-

пени определяется характером патологического процесса [2, 3, 9]. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали зависимость эффективности иммунокоррекции от клинических особенностей течения заболевания. Сравнимые группы не различались по поло-возрастному признаку и клиническим особенностям течения заболевания, за исключением критерия разделения.

При сопоставлении клинической эффективности иммунокоррекции у пациентов с различной давностью заболевания выявлен более значимый результат при длительности анамнеза более 3 лет (снизилась частота и длительность обострений, $p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно, уменьшилась выраженность симптомов рецидивов, $p = 0,02$). У лиц с анамнезом герпес-вирусной инфекции менее 3-х лет уменьшились только длительность обострений ($p = 0,01$) и выраженность симптомов рецидивов ($p = 0,04$) (таблица 3).

У пациентов с внегенитальной локализацией инфекции иммунокоррекция дала более значительный отдаленный эффект (уменьшилась частота и продолжительность обострений, $p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно; снизилась выраженность симптомов рецидивов, $p = 0,006$). При генитальном и сочетанном герпесе значительно снизилась только продолжительность обострений ($p = 0,04$) (таблица 3).

Таблица 3 — Отдаленный эффект иммунокоррекции в зависимости от клинических особенностей ХРГИ

Клинические критерии		До иммунокоррекции			После иммунокоррекции		
		частота обострений в месяц	длительность обострений, дней	выраженность обострений, баллы	частота обострений в месяц	длительность обострений, дней	выраженность обострений, баллы
Давность заболевания	до 3 лет, n = 11	0,8 (0,7;1,0)	7,0 (7,0;10,0)	13,0 (12,0;15,0)	0,8 (0,6;1,0)	5,0 (4,0;7,0)*	12,0 (9,0;13,0)*
	более 3 лет, n = 31	0,8 (0,6;1,2)	7,0 (6,0;10,0)	15,0 (12,0;16,0)	0,5 (0,4;0,8)*	7,0 (4,0;7,0)*	13,0 (11,0;16,0)*
Локализация	внегенитальная, n = 27	0,8 (0,7;1,0)	7,0 (7,0;10,0)	13,0 (12,0;16,0)	0,5 (0,3;0,7)*	6,0 (5,0;7,0)*	13,0 (11,0;15,0)*
	гениитальная, сочетанная, n = 15	0,8 (0,6;1,2)	7,0 (5,0;10,0)	15,0 (13,0;17,0)	0,8 (0,5;1,0)	5,0 (4,0;7,0)*	14,0 (12,0;17,0)

* Различия статистически значимы в каждой из групп до и после иммунокорректирующей терапии ($p < 0,05$)

Нами отмечен также более выраженный клинический эффект иммунокорректирующей терапии у пациентов с ациклическим течением ХРГИ по сравнению с монотонным течением, а также у пациентов с наличием сопутствующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний относительно больных без сопутствующей патологии.

Известно, что одним из существенных компонентов комплексной терапии хронических рецидивирующих инфекций является контроль за состоянием кишечной микрофлоры и ее своевременная коррекция [10]. Проведенные нами у 33 пациентов исследования микробиоценоза кишечника позволили выявить дисбиоз у 29 человек, причем у 12 из них

наблюдался дефицит нормобиоты, а у 17 пациентов — рост условно-патогенной флоры (дрожжеподобные грибы рода *Candida*, представители родов *Citrobacter*, *Klebsiella* и *Escherichia* (гемолитические *E. coli*)) в изолированном виде или в сочетании с недостатком нормальной микрофлоры. Всем пациентам было рекомендовано лечение в зависимости от вида дисбиоза: элиминация условного патогена с учетом его чувствительности, прием пробиотиков (линекс, лацидофил, бифидумбактерин) и пребиотиков (лактолоза, хилак-форте). Однако при повторном анкетировании выяснилось, что только 12 пациентов соблюдали рекомендации и прошли курс лечения. Мы сравнили клиническую эффективность применения иммуномодуляторов у пациентов, прошедших (12 пациентов) и не прошедших (17 пациентов) курс коррекции кишечного микробиоценоза. Группы не различались по половозрастному признаку и клиническим особенностям ХРГИ. На фоне приема препаратов, влияющих на кишечную микрофлору, эффективность иммунокорректирующей терапии была значимо выше (снизилась частота обострений, $p = 0,02$; уменьшилась их продолжительность, $p = 0,01$; снизилась выраженность симптомов рецидивов, $p = 0,02$). У второй группы пациентов отмечалось только снижение частоты обострений ($p = 0,002$).

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что при хронической рецидивирующей герпетической инфекции тяжелого течения однократный курс иммунокоррекции дает долгосрочный клинический эффект, выраженность которого существенно за-

висит от особенностей патологического процесса. У пациентов с внегенитальной локализацией инфекции, ациклическим течением заболевания и длительностью анамнеза более трех лет иммунокоррекция ликолипидом и полиоксидонием максимально результативна. Выявление наиболее информативных для прогноза эффективности лечения клинических признаков позволит в перспективе сделать назначение иммунотропных средств более дифференцированным и в целом повысить эффективность иммунокоррекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Герпетическая инфекция тяжелого течения. / Н. А. Дидковский [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
2. Еришов, Ф. И. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2006. — № 1. — С. 5–11.
3. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологические особенности и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2008. — № 2. — С. 23–26.
4. Aurelian, L. Herpes Simplex Virus Type 2 Vaccines: New Ground for Optimism? / L. Aurelian // Clinical and diagnostic laboratory immunology. — 2004. — Vol. 11. — P. 437–445.
5. Siegel, M. A. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections / M. A. Siegel // J Am Dent Assoc. — 2002. — Vol. 133, № 9. — P. 1245–1249.
6. Spruance, S. L. Treatment of herpes simplex labialis / S. L. Spruance, J. D. Kriesel // Herpes. — 2002. — Vol. 9, № 3. — P. 64–69.
7. Семенова, Т. Б. Простой герпес / Н. Б. Семенова // Лечащий врач. — 2003. — № 7. — С. 16–21.
8. Шабалин, А. Р. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса / А. Р. Шабалин, Е. А. Шатохина, А. И. Конопля // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 2. — С. 48–50.
9. Взаимосвязь продукции цитокинов в динамике иммунокоррекции эхинацеей при обострении герпетической инфекции / О. О. Обухова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 2–3. — С. 283–290.
10. Мазанкова, Л. Н. Пробиотики и иммунитет / Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, И. Д. Майкова // Consilium medicum. — 2007. — экстравыпуск. — С. 16–19.

Поступила 02.09.2011

УДК 616-006.446(476.2):575.224.2

МУТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ FLT3 И NPM1 В ГРУППЕ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСТРЫМ НЕЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

А. Е. Силин, Ж. М. Козич, В. К. Шпудейко, И. Б. Тропашко, А. А. Силина,
В. Н. Мартинков, С. М. Мартыненко, А. М. Скрыбин, А. В. Воропаева

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

Проведен молекулярно-генетический анализ образцов ДНК, выделенных из крови и костного мозга 14 пациентов с МДС РАИБ и 52 пациентов с ОНЛЛ. Не выявлены клинически неблагоприятные мутации гена FLT3 в группе пациентов с МДС РАИБ. Частоты встречаемости мутаций FLT3-ITD, FLT3 D835 и NPM1 в группе пациентов с ОНЛЛ составили $21,2 \pm 5,7$; $5,8 \pm 3,2$ и $23,1 \pm 5,8$ % соответственно. Наиболее насыщенной мутациями FLT3-ITD оказалась подгруппа пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (M3), а мутациями гена NPM1 — подгруппа с острым миелобластным лейкозом (M1), где в большинстве случаев они встречались совместно с мутацией FLT3-ITD. Показано, что для более чувствительного тестирования необходимо использовать в качестве источника ДНК как образцы крови, так и костного мозга.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, острый нелимфобластный лейкоз, FLT3-ITD, FLT3 D835, NPM1, полимеразная цепная реакция.

MUTATIONAL ANALYSIS OF FLT3 AND NPM1 GENES IN THE GROUP OF ADULT PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND ACUTE NON-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

A. E. Silin, Zh. M. Kozich, V. K. Shpudeyko, I. B. Tropashko, A. A. Silina, V. N. Martinkov, S. M. Martynenko, A. M. Skryabin, A. V. Voropayeva

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The molecular-genetic analysis of DNA samples extracted from the blood and marrow of 14 patients with myelodysplastic syndrome (refractory anemia with excess blasts) and 52 patients with acute non-lymphoblastic leukemia has been performed. It did not reveal any clinically unfavourable mutations of FLT3 gene in the group of the patients with myelodysplastic syndrome. The frequency rates for FLT3-ITD, FLT3 D835 and NPM1 mutations in the group of the patients with acute non-lymphoblastic leukemia made up $21,2 \pm 5,7$; $5,8 \pm 3,2$ and $23,1 \pm 5,8$ per cent, correspondingly. The subgroup of the patients with acute promyelocytic leukemia (M3) detected more FLT3-ITD mutations while the subgroup with acute myeloblastic leukemia (M1) had more NPM1 gene mutations (most of the cases in association with FLT3-ITD mutation). It was shown that a more sensitive genetic test required the use of both blood and marrow DNA samples.

Key words: myelodysplastic syndrome, acute non-lymphoblastic leukemia, FLT3-ITD, FLT3 D835, NPM1, polymerase chain reaction.

Введение

В настоящее время одним из наиболее важных факторов прогноза, который отражает биологические особенности острого нелимфобластного лейкоза (ОНЛЛ) и учитывается в большинстве современных программ терапии, является цитогенетическая особенность лейкоэмических клеток. В то же время около половины случаев ОНЛЛ составляют больные с нормальным кариотипом, которые традиционно относятся к подгруппе с промежуточным прогнозом. Проведенные исследования показывают, что фенотипически данная группа является гетерогенной и может быть разделена на прогностически различные подгруппы. В этой связи в последнее время актуальным является изучение нарушений генома с участием генов, мутации которых играют важную роль в патогенезе ОНЛЛ, особенно в группе пациентов без видимых хромосомных aberrаций.

Исследования последних лет позволили выявить ряд молекулярных событий, сопровождающих ОНЛЛ. Среди них особое место принадлежит мутациям генов FLT3 и NPM1 [1–6]. Клинически значимые мутации гена FLT3 представляют собой внутренние tandemные повторы (internal tandem duplication, ITD) длиной от 3 до более чем 400 пар оснований в пределах юкстамембранного домена, а также точковые мутации в киназном домене, среди которых наиболее частой является замена нуклеотидов в 835-м кодоне (D835). По результатам ряда исследований указанные мутации гена FLT3 являются фактором неблагоприятного прогноза [6, 7]. Наиболее частой мутацией NPM1 при ОНЛЛ является дупликация четырех нуклеотидов в 12 экзоне. Наличие мутаций NPM1, как правило, ассоциируется с благоприятным течением ОНЛЛ за исключением случаев ассоциации с мутациями гена FLT3 [4].

Цель работы

Изучение распространенности клинически значимых мутаций генов FLT3 и NPM1 в группах взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ) посредством молекулярно-генетического анализа образцов ДНК, выделенных из костного мозга и крови.

Материалы и методы исследования

Группа исследования и пробоподготовка. Сформирована группа исследования из 66 пациентов гематологического отделения для взрослых ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». В нее включены 14 пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС), вариант — рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ): 8 мужчин (средний возраст 58,3 года) и 6 женщин (средний возраст 59,2 года), а также 52 пациента с различными вариантами ОНЛЛ (M0–M4 по FAB-классификации): 21 мужчина (средний возраст 59,5 года) и 31 женщина (средний возраст 53,0 года). Группа пациентов с ОНЛЛ включает 4 случая острого раннего миелобластного лейкоза (M0), 21 случай острого миелобластного лейкоза (M1), 10 случаев острого миелобластного лейкоза с частичным созреванием (M2), 9 случаев острого промиелоцитарного лейкоза (M3) и 8 случаев острого миеломонобластного лейкоза (M4).

Выделение ДНК из образцов цельной венозной крови осуществлялось посредством набора реагентов «ДНК Сорб-В» (производство ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Выделение ДНК из образцов костного мозга осуществляли с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Методика выявления мутаций генов *FLT3* и *NPM1*. Выявление исследуемых мутаций осуществлялось посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофоретическим фракционированием продуктов амплификации в агарозном геле.

Для амплификации фрагментов ДНК, в пределах которых локализованы исследуемые мутации, были использованы три пары олигонуклеотидных праймеров (таблица 1).

Таблица 1 — Олигонуклеотидные праймеры для анализа мутаций генов *FLT3* и *NPM1*

Ген	Название праймера	Последовательность нуклеотидов 5'-3'
FLT3	FLT3-14F	GCAATTTAGGTATGAAAGCCAGC
	FLT3-15R	CTTTCAGCATTTTGACGGCAACC
FLT3	D835-F	CCGCCAGGAACGTGCTTG
	D835-R	GCAGCCTCACATTGCCCC
NPM1	NPM-I11f	GTGGTAGAATGAAAAATAGAT
	NPM-E12r	CTTGGCAATAGAACCTGGAC

Для детекции внутренних тандемных повторов (*FLT3-ITD*) использовались праймеры *FLT3-14F* и *FLT3-15R*, мутации *D835* — *D835-F* и *D835-R*, дупликаций гена *NPM1* — *NPM-I11f* и *NPM-E12r*.

Смесь реагентов для проведения одной реакции в объеме 25 мкл формировалась следующим образом: 2,5 мкл 10x Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl рН 8,3, 200 мМ КCl, 50мМ (NH₄)₂SO₄), 1 мкл 10мМ смеси dNTP, 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 3,0 мкл 25мМ MgCl₂, 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5ед./мкл), 1 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл. Обычно для проведения ПЦР более 8 образцов готовили общий раствор (master mix), в который входят все компоненты из расчета на количество исследуемых образцов. Образец ДНК вносится индивидуально в пробирки, содержащие смесь для ПЦР, в последнюю очередь. Для ПЦР использовали специальные пробирки объемом 0,2 мл.

ПЦР осуществляли в амплификаторе с подогреваемой крышкой — GeneAmp 2400 PCR System.

Программа для амплификации фрагмента ДНК в пределах 14–15 экзонов *FLT3* (для детекции *FLT3-ITD*) была составлена следующим образом: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 40 циклов — 30 с денатурация при 95 °С, 30 с отжиг при 52 °С и 30 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Программа для амплификации фрагмента ДНК в пределах 20 экзона *FLT3* (для детекции *D835*) была составлена следующим образом: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 40 циклов — 30 с денатурация при 95 °С, 30 с отжиг при 56 °С и 30 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Амплификацию фрагмента 11 интрона и 12 экзона *NPM1* проводили по следующей программе: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 10 циклов 10-секундной денатурации при 95 °С, отжиг — 10 с при 65 °С и элонгация 30 с при 72 °С при уменьшении температуры отжига на 1 °С в каждом последующем цикле. Следующие 35 циклов — 10 с денатурация при 95 °С, 10 с отжиг при 55 °С и 30 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Мутация в 835 кодоне гена *FLT3* приводит к разрушению сайта рестрикции, специфического к ферменту *EcoRV*. Это дает возможность осуществлять анализ мутации *D835* с использованием метода RFLP-PCR. В нашем случае была использована рестриктаза *EcoRV* производства фирмы «Fermentas» в комплекте с рестрикционным буферным раствором. Для проведения рестрикции 10 мкл продуктов амплификации смешивали с 20 мкл реакционной смеси, содержащей 5 ед. фермента и инкубировали в твердотельном термостате при температуре 37 °С в течение 3 часов.

Визуализация продуктов ПЦР осуществлялась посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon) с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Гелевым и электродным буфером был 1x TBE раствор рН 8,0 с 0,05 % бромистым этидием. Продукты амплификации объемом 7,5 мкл смешивали с 2,5 мкл загрузочного буфера (70 % водный р-р глицерина и 0,05 % бромфеноловый синий) и вносили в лунки 2,8 % агарозного геля. Электрофорез проводили в течение 30 мин при 200 В. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «GeneRuler 50bp DNA Ladder» (Fermentas), масса которых составляла 50–1000 пар нуклео-

тидов. Примеры электрофоретической детекции мутаций FLT3-ITD представлены на рисунке 1.

Для более четкой визуализации использовано инвертированное изображение.

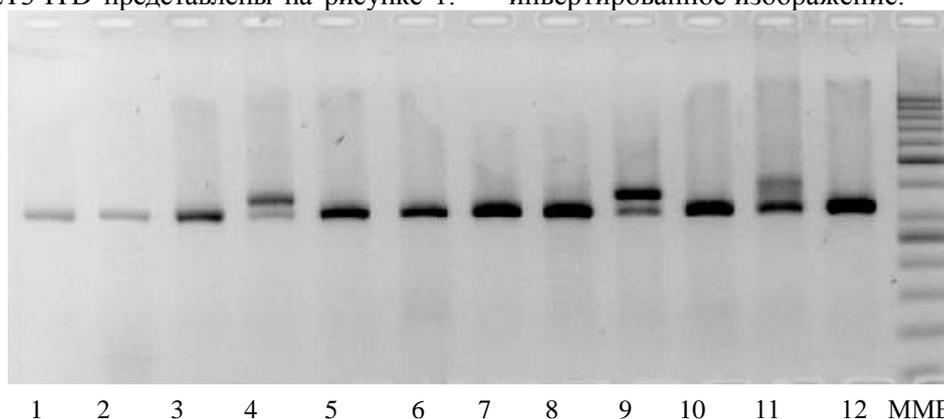


Рисунок 1 — Электрофоретическая детекция мутаций FLT-ITD в 2,8 % агарозном геле. Дорожки 1–3, 5–8, 10 и 12 — образцы с нормальной последовательностью ДНК; дорожки 4, 9 и 11 — образцы с мутацией FLT3-ITD; MMB – маркер молекулярного веса

Результаты и обсуждение

В ходе исследования был осуществлен молекулярно-генетический анализ ДНК, выделенной из цельной венозной крови и костного мозга 66 пациентов. В целом было выявлено 13 случаев мутаций гена NPM1, 11 случаев — FLT-ITD и 3 случая — D835 гена FLT3. Данные проведенного анализа представлены в таблице 2.

В группе пациентов с МДС РАИБ мутации FLT3-ITD и D835 не выявлены. В одном случае как в крови, так и в костном мозге обнаружена мутация гена NPM1 (7,1 ± 6,9 %). Эти данные подтверждают крайне низкую частоту встречаемости мутаций FLT3 при миелодиспластическом синдроме [7, 8].

В группе пациентов с ОНЛЛ выявлены 11 случаев мутаций FLT3-ITD (21,2 ± 5,7 %), 3 случая D835 (5,8 ± 3,2 %) и 12 случаев с мутацией гена NPM1 (23,1 ± 5,8 %). В 7 случаях мутации FLT3-ITD и NPM1 выявлены совместно (13,5 ±

4,7 %). В целом частоты встречаемости изученных мутаций сопоставимы с таковыми, выявленными другими исследователями [5, 9].

Встречаемость мутаций в различных вариантах ОНЛЛ была неравномерной. В подгруппе с М0 ни одной из искомым мутации не выявлено. Однако следует учитывать немногочисленность данной подгруппы, что может повлиять на точность оценки.

В подгруппе пациентов с М1 мутации FLT3-ITD представлены в 19,1 ± 8,6 % случаев. При этом во всех случаях данная мутация присутствовала совместно с мутацией NPM1. Мутация D835 в данной подгруппе отсутствовала. Частота мутаций NPM1 в данной подгруппе оказалась наиболее высокой среди исследуемых подгрупп и составила 33,3 ± 10,3 %. Данный факт подтверждает ранее полученные данные о том, что среди вариантов М0-М4 подгруппа М1 является наиболее насыщенной мутациями NPM1 [4].

Таблица 2 — Данные молекулярно-генетического анализа в группах исследования

№ п/п	ID	Пол	Возраст, лет	Диагноз	FAB	Кровь			Кмозг		
						FLT3-ITD	FLT3 D835	NPM1	FLT3-ITD	FLT3D835	NPM1
1	AML003/0	муж.	46	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
2	AML013/0	муж.	65	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
3	AML017/0	муж.	63	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
4	AML019/0	жен.	73	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
5	AML022/0	жен.	26	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
6	AML026/0	муж.	74	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
7	AML028/0	муж.	47	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
8	AML033/0	жен.	42	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
9	AML036/0	муж.	43	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
10	AML044/0	жен.	68	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
11	AML048/0	муж.	69	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
12	AML069/0	жен.	79	МДС	РАИБ	—	—	Да	—	—	—
13	AML074/0	муж.	69	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—
14	AML077/0	жен.	67	МДС	РАИБ	—	—	—	—	—	—

15	AML010/0	муж.	39	OMЛ	M0	—	—	—	—	—	—
16	AML016/0	жен.	30	OMЛ	M0	—	—	—	—	—	—

Окончание таблицы 1

№ п/п	ID	Пол	Возраст, лет	Диагноз	FAB	Кровь			Кмозг		
						FLT3-ITD	FLT3 D835	NPM1	FLT3-ITD	FLT3D835	NPM1
17	AML025/0	жен.	67	OMЛ	M0	—	—	—	—	—	—
18	AML032/0	жен.	62	OMЛ	M0	—	—	—	—	—	—
19	AML004/0	муж.	42	OMЛ	M1	Да	—	Да	Да	-	Да
20	AML006/0	муж.	48	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
21	AML008/0	жен.	56	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
22	AML030/0	жен.	74	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	Да
23	AML043/0	муж.	59	OMЛ	M1	—	—	Да	—	—	Да
24	AML045/0	муж.	55	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
25	AML050/0	жен.	46	OMЛ	M1	Да	—	Да	Да	—	Да
26	AML051/0	жен.	62	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
27	AML052/0	жен.	49	OMЛ	M1	Да	—	Да	Да	—	Да
28	AML053/0	муж.	48	OMЛ	M1	Да	—	Да	Да	—	Да
29	AML054/0	муж.	82	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
30	AML055/0	жен.	75	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
31	AML057/0	муж.	75	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
32	AML062/0	жен.	54	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	Да
33	AML064/0	муж.	52	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
34	AML065/0	жен.	67	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
35	AML066/0	муж.	78	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
36	AML070/0	муж.	60	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
37	AML071/0	муж.	74	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
38	AML076/0	муж.	70	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
39	AML078/0	муж.	48	OMЛ	M1	—	—	—	—	—	—
40	AML001/0	жен.	32	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
41	AML005/0	жен.	55	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
42	AML011/0	жен.	61	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
43	AML015/0	муж.	79	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
44	AML021/0	жен.	46	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
45	AML035/0	жен.	73	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
46	AML060/0	жен.	61	OMЛ	M2	—	—	Да	—	—	Да
47	AML068/0	жен.	65	OMЛ	M2	—	—	Да	Да	—	Да
48	AML072/0	жен.	55	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
49	AML075/0	жен.	57	OMЛ	M2	—	—	—	—	—	—
50	AML012/0	жен.	54	OMЛ	M3	—	—	—	—	—	—
51	AML031/0	жен.	24	OMЛ	M3	Да	—	—	—	—	—
52	AML038/0	жен.	42	OMЛ	M3	Да	—	Да	Да	—	Да
53	AML040/0	жен.	40	OMЛ	M3	—	—	—	—	—	—
54	AML042/0	жен.	72	OMЛ	M3	—	—	—	—	—	—
55	AML046/0	жен.	46	OMЛ	M3	Да	—	—	Да	Да	—
56	AML056/0	муж.	53	OMЛ	M3	—	—	—	—	—	—
57	AML059/0	жен.	40	OMЛ	M3	Да	—	—	Да	—	—
58	AML073/0	муж.	18	OMЛ	M3	Да	—	—	Да	Да	—
59	AML007/0	жен.	71	OMЛ	M4	Да	—	Да	Да	—	—
60	AML009/0	муж.	49	OMЛ	M4	—	—	—	—	—	—
61	AML027/0	муж.	72	OMЛ	M4	—	—	—	—	—	—
62	AML029/0	муж.	61	OMЛ	M4	—	Да	—	—	—	—
63	AML041/0	жен.	21	OMЛ	M4	—	—	—	—	—	—
64	AML049/0	жен.	34	OMЛ	M4	—	—	—	—	—	—
65	AML058/0	жен.	51	OMЛ	M4	—	—	Да	—	—	Да
66	AML063/0	муж.	63	OMЛ	M4	—	—	—	—	—	—

В подгруппе с M2 мутация FLT3-ITD представлена в одном случае (10 ± 9,5 %), NPM1 — в 2 случаях (20 ± 12,6 %). При этом в одном слу-

чае обе мутации выявлены совместно. Мутация D835 в данной подгруппе отсутствовала.

Подгруппа пациентов с М3 оказалась наиболее насыщенной мутациями FLT3-ITD — $55,6 \pm 16,6$ %. Выявленное нами преобладание данного типа мутации в группе пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом хорошо согласуется с данными других исследований, в соответствии с которыми FLT-ITD преимущественно встречается в группах пациентов с М3, а также М1 [2, 6]. В данной подгруппе по одному случаю ($11,1 \pm 10,5$ %) были представлены мутации NPM1 (совместно с FLT3-ITD) и D835 (совместно с FLT3-ITD).

По одному случаю ($12,5 \pm 11,7$ %) в подгруппе пациентов с М4 выявлены мутации FLT3-ITD и D835, в 2 случаях ($25 \pm 15,3$ %) — NPM1 (в одном случае совместно с FLT3-ITD).

В подавляющем большинстве тестов мутации выявлялись как в костном мозге, так и в крови (таблица 1). В то же время наблюдались случаи, когда положительными тесты были только в какой-либо одной из тканей. Например, мутация FLT3-ITD у пациентки AML068/0 при неоднократном тестировании выявлялась только в костном мозге. Сходная ситуация наблюдалась и для мутаций NPM1 (AML030/0 и AML062/0) и D835 (AML073/0 и AML046/0). В редких случаях наблюдалось присутствие мутаций только в крови пациентов (AML007/0 и AML029/0). Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости использования в качестве материала для молекулярно-генетического анализа мутаций генов FLT3 и NPM1 как костного мозга, так и цельной венозной крови.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено:

1. Отсутствие клинически неблагоприятных мутаций гена FLT3 в группе пациентов с МДС РАИБ.

2. Частоты встречаемости мутаций FLT3-ITD, FLT3 D835 и NPM1 в группе пациентов с ОНЛЛ составили $21,2 \pm 5,7$, $5,8 \pm 3,2$ и $23,1 \pm 5,8$ % соответственно.

3. Наиболее насыщенной мутациями FLT3-ITD оказалась подгруппа пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (М3), а мутациями гена NPM1 — подгруппа с острым миелобласт-

ным лейкозом (М1), где в большинстве случаев они встречались совместно с мутацией FLT3-ITD.

4. Для более чувствительного тестирования необходимо использовать в качестве источника ДНК как образцы крови, так и костного мозга.

Данная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина», раздел 2 «Изучение патогенетических основ социально-значимых заболеваний человека для разработки методов их диагностики, лечения и профилактики» (договор № 1.2.26 от 28.02.2011 г.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. FMS-like tyrosine kinase (FLT3) gene ITD mutation in acute myeloid leukemia / R. Kusec [et al.] // Zdrav Vestn. — 2004. — № 73. — P. 5–7.
2. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease: Presented in part at the 42nd annual meeting of the American Society of Hematology, December 1–5, 2000, San Francisco, CA (abstract 3569) / S. Schnittger [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100, № 1. — P. 59–66.
3. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies / Y. Yamamoto [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 97, № 8. — P. 2434–2439.
4. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance / R. G. W. Verhaak [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3747–3754.
5. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) / C. Thiede [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 107, № 10. — P. 4011–4020.
6. Бавыкин, А. С. FLT3-тирозинкиназа при острых нелимфобластных лейкозах / А. С. Бавыкин, М. А. Волкова // Онкогематология. — 2006. — № 1–2. — С. 15–24.
7. Prognostic significance of FLT3 ITD and D835 mutations in AML patients / M. H. Sheikhha [et al.] // The Hematology Journal. — 2003. — № 4. — P. 41–46.
8. FLT3 and NPM1 Mutations in Myelodysplastic Syndromes: Frequency and Potential Value for Predicting Progression to Acute Myeloid Leukemia / A. Bains [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. — 2011. — Vol. 135, № 1. — P. 62–69.
9. Fms Like Tyrosine Kinase (FLT3) and Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutations in De Novo Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia (AML) / N. R. Dunna [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2010. — Vol. 11. — P. 1811–1816.

Поступила 03.10.2011

616.89 – 008.441.13 – 036.66 – 036.87

КОПИНГ-СТРАТЕГИИ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В РЕМИССИИ И В РЕЦИДИВООПАСНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты исследования копинг-стратегий у лиц с алкогольной зависимостью в ремиссии. Установлено, что в процессе формирования компенсированной ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью использование непродуктивных копинг-стратегий уменьшалось, а продуктивных — увеличивалось, при возникновении же рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода наоборот: использование продуктивных стратегий уменьшалось ($p < 0,01$), а непродуктивных увеличива-

лось. Установленные закономерности можно использовать в программах терапии и реабилитации пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические состояния, копинг-стратегии.

COPING-STRATEGY IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE IN REMISSION AND RELAPSE-DANGEROUS CLINICAL CONDITIONS

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

This article presents the results of studies of coping-strategies in persons with alcohol dependence in remission. It has been determined, that the patients with alcohol dependence at the beginning of compensated remission use fewer unproductive coping-strategies and more productive ones. And in case of the relapse dangerous clinical conditions in the remission period it happens vice-versa — the use of the productive strategies decreases ($p < 0,01$) and that of the unproductive ones increases. The established regularities can be used in therapy and rehabilitation programs for the patients with alcohol dependence.

Key words: alcoholic dependence, remission, relapse-dangerous clinical condition, coping-strategy.

Введение

В процессе формирования ремиссии при алкогольной зависимости пациенту постоянно приходится сталкиваться с психотравмирующими ситуациями, связанными как с разрушением привычных алкогольных стереотипов жизни и формированием новых, так и с необходимостью приспособления, адаптации к сложному микро- и макросоциальному миру [1, 2]. Психическая дезадаптация под влиянием социальной фрустрированности или социально стрессовых расстройств, а также дезадаптация при переходе из состояния «болезни» в состояние ремиссии может с высокой вероятностью привести пациентов с алкогольной зависимостью к расстройствам адаптации, другим рецидивоопасным клиническим состояниям (РОКС) и к рецидиву алкогольной зависимости [3].

В этих процессах играют чрезвычайно важную роль механизмы индивидуальной переработки стрессов, выработанные сознательные когнитивные и поведенческие средства преодоления трудных ситуаций, получившие определение «копинг-стратегии» [4, 5].

Установлено, что у лиц с алкогольной зависимостью преобладает дезадаптивная копинг-стратегия избегания, что обусловлено недостаточностью развития личностно-средовых копинг-ресурсов, навыков активного разрешения проблемы и невосприятием окружающей среды как возможного источника ресурсов для принятия решения при возникновении проблем [6].

По мере течения алкогольной зависимости выявлено нарастающее снижение активности использования копинг-стратегии социальной поддержки, искажения ее субъективного восприятия, что, по мнению авторов, определяют низкую в целом эффективность копинг-поведения больных, препятствуют выработке мотивации на изменение жизненного стиля, на выздоровление [7].

Отмечается, что у больных алкогольной зависимостью среди сознательных стратегий заблокирована поисковая активность, направленная на самостоятельное преодоление возникающих трудностей. Для них характерен регрессивный, инфантильный подход к решению собственных проблем без принятия ответственности на себя, с тенденцией перекладывания ее на других людей с одновременным желанием получить от них эмоциональную поддержку, с частым возникновением состояний фрустрации с растерянностью, неверием в свои силы, подавленным чувством вины [8].

Считается, что выбор копинг-стратегий не зависит от наследственности, так как копинг — это осознанный психологический процесс, который формируется на основании жизненного опыта человека [6]. Здоровые мужчины преимущественно используют стратегии «планирование решения проблем» и «самоактуализация», что фактически является фактором стрессоустойчивости [6]. Пациенты с алкогольной зависимостью, у которых выработаны эффективные копинг-стратегии, успешнее справляются с трудными ситуациями, что повышает чувство самоэффективности и уменьшает риск рецидива [9].

Остается неизученной динамика использования сознательных стратегий совладания с трудными ситуациями пациентами с алкогольной зависимостью в процессе формирования компенсированной ремиссии и в РОКС ремиссионного периода.

Цель исследования

Изучить динамику копинг-стратегий у пациентов с алкогольной зависимостью в процессе формирования компенсированной терапевтической ремиссии и при возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода.

Материал и методы

Исследование проведено на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». В исследование были включены 95 мужчин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов $39,2 \pm 7,2$) с алкогольной зависимостью (шифр F 10.2 по МКБ-10 [10]), прошедших четырехэтапное лечение, согласно принятым в наркологии стандартам [2, 11]. Критериями исключения были: лица, злоупотребляющие алкоголем без синдрома зависимости (шифр F 10.1), пациенты с алкогольными психозами и эндогенными психическими заболеваниями. Все пациенты были разделены на три группы сравнения. Первая группа состояла из 39 человек, находившихся в компенсированной ремиссии (без клинически выраженных рецидивоопасных состояний) этапа становления, с воздержанием от употребления алкоголя до шести месяцев («начальная ремиссия» в терминологии МКБ-10, шифр F 10.200 [10]). Вторая группа включала 30 лиц с воздержанием от употребления алкоголя один год и более, находилась в компенсированной, «полной» ремиссии (шифр F 10.202 [10]). Третья группа состояла из 26 человек с алкогольной зависимостью в субкомпенсированной ремиссии с воздержанием от употребления алкоголя более одного года (пациенты с РОКС, обратившиеся для противорецидивного лечения).

В ходе выполнения работы применены клинико-психопатологический, клинико-динамический и экспериментально-психологический методы. Копинг-стратегии изучали по методикам «Индикатор стратегий преодоления стресса» [12, 13] и «Опросник о способах копинга» [4, 13]. С помощью опросника «Индикатор стратегий преодоления стресса» оценивалась степень использования пациентами трех основных стратегий: решение проблем, социальная поддержка и стратегии избегания. С помощью «Опросник о способах копинга» оценивались степени использования индивидом восьми стратегий преодоления трудных ситуаций: конфронтационный копинг, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, избегание, планирование решения проблем, самоактуализация.

Статистическая обработка данных и оценка достоверности результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Microsoft Office Excel», 2003 [14]. Статистическая значимость различий — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По тесту «Индикатор стратегий преодоления стресса» средняя выраженность основных сознательных стратегий совладания с трудными ситуациями представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная выраженность стратегий совладания с трудными ситуациями по тесту «Индикатор стратегий преодоления стресса» у пациентов трех групп

Показатели теста	Начальная ремиссия, n = 28	Полная ремиссия, n = 27	РОКС, n = 25
	M ± m	M ± m	M ± m
Решение проблем (1)	29,8 ± 0,8	30 ± 0,6	27,8 ± 0,7*
Поиск соцподдержки (2)	24,8 ± 1,7	23,5 ± 1,1	23,4 ± 1,1
Избегание (3)	18,7 ± 1,2	19,4 ± 0,6	20,8 ± 0,8
P (1–2)	< 0,001	< 0,001	< 0,01
P (1–3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P (2–3)	< 0,01	< 0,05	> 0,05

Примечание. *Отличие с первыми двумя группами значимо ($p < 0,01$).

Как следует из таблицы 1, пациентами в компенсированной ремиссии, независимо от ее длительности, в трудных ситуациях копинг-стратегия «решение проблем» использовалась чаще, чем стратегия «поиск социальной поддержки» ($p < 0,01$) и «избегание» ($p < 0,001$). В РОКС использование этой стратегии в сравнении с ремиссией ухудшается ($p < 0,01$), хотя по-прежнему она использовалась чаще, чем две другие ($p < 0,01$).

Стратегия «поиск социальной поддержки», менее представленная, чем «решение проблем» во всех трех группах ($p < 0,01$), имела тенденцию к снижению по мере удлинения

ремиссии и при возникновении РОКС (таблица 1, $p > 0,05$).

Такая стратегия, как «избегание» у пациентов всех групп была представлена значительно меньше ($p < 0,001$), чем «решение проблем», в ремиссии меньше, чем «социальная поддержка» и в РОКС средняя выраженность стратегии «избегание» не имела значимых отличий от выраженности стратегии «социальная поддержка» (таблица 1, $p > 0,05$).

Динамика сознательных стратегий совладания с трудными ситуациями по тесту «Опросник о способах копинга» у пациентов 3 групп представлена в таблице 2 и на рисунке 1.

В начале формирования компенсированной ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью средняя выраженность копинг-стратегий по тесту «Опросник о способах копинга» располагалась (в порядке убывания частоты) следующим образом: «поиск социальной

поддержки», «планирование решения проблем», «принятие ответственности», «самоконтроль», «позитивная переориентация», «конфронтационный копинг», «дистанцирование» и меньше всего была выражена стратегия «избегание» (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 — Сравнительная выраженность копинг-стратегий по тесту «Опросник о способах копинга» у пациентов трех групп

Копинг-стратегии	Начальная ремиссия, n = 25	Полная ремиссия, n = 25	РОКС, n = 26
	М ± m	М ± m	М ± m
Конфронтационный копинг	52,7 ± 6,9	56,3 ± 2,87	50,8 ± 6,06
Дистанцирование	52,5 ± 4,35	57,7 ± 2,61	45,0 ± 5,86
Самоконтроль	58,5 ± 6,76	66,8 ± 2,47	56,3 ± 4,4
Поиск соцподдержки	68,5 ± 6,66	62,5 ± 3,27	57,2 ± 5,0
Принятие ответственности	62,5 ± 7,58	75,0 ± 3,37	71,9 ± 5,07
Избегание	50,5 ± 2,47	46,5 ± 3,71	52,5 ± 5,69
Планирование	63,2 ± 5,67	71,5 ± 3,99	63,5 ± 5,18
Позитивная переориентация	55,5 ± 5,74	58,3 ± 3,13	56,3 ± 5,67

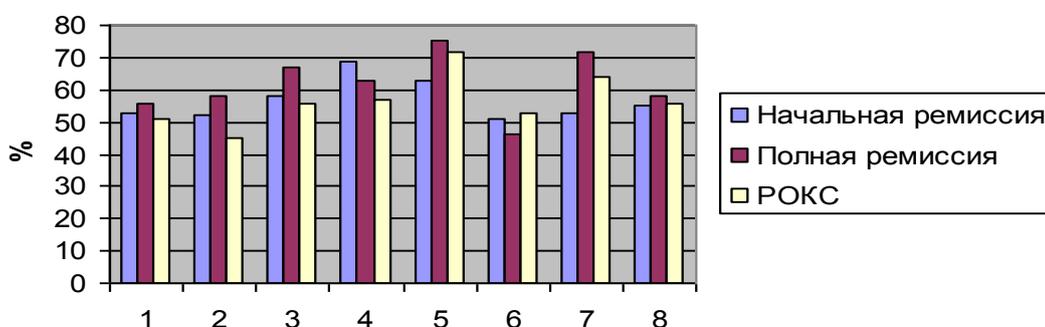


Рисунок 1 — Динамика копинг-стратегий у пациентов с алкогольной зависимостью в процессе формирования ремиссии и в рецидивоопасных клинических состояниях. Обозначение копинг-стратегий: 1 — конфронтационный копинг; 2 — дистанцирование; 3 — самоконтроль; 4 — поиск социальной поддержки; 5 — принятие ответственности; 6 — избегание; 7 — планирование решения проблем; 8 — позитивная переориентация

В процессе удлинения компенсированной ремиссии наблюдается тенденция роста использования продуктивных сознательных стратегий совладания с трудными ситуациями, таких как «конфронтационный копинг», «дистанцирование», «самоконтроль», «принятие ответственности», «планирование» и «положительная переориентация». Падает частота использования не только такой, относительно непродуктивной стратегии, как «избегание», но и продуктивной стратегии «поиск социальной поддержки» (таблица 2 и рисунок 1, $p > 0,05$).

При возникновении РОКС наблюдается обратная по отношению к процессу изменения стратегий при формировании компенсированной ремиссии тенденция: падает использование всех семи продуктивных стратегий («конфронтационный копинг», «дистанцирование», «самоконтроль», «принятие ответственности», «планирование», «положительная переориентация») ($p = 0,01$) и наблюдается рост исполь-

зования непродуктивной стратегии «избегание» (таблица 2 и рисунок 1, $p > 0,05$).

Таким образом, в результате исследования копинг-стратегий у лиц с алкогольной зависимостью в процессе формирования компенсированной терапевтической ремиссии и при возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода установлено следующее.

В начале компенсированной терапевтической ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью наиболее используемыми являлись такие копинг-стратегии, как «поиск социальной поддержки», «планирование решения проблем» и «принятие ответственности». У лиц с алкогольной зависимостью в полной компенсированной ремиссии в сравнении с пациентами в начальной ремиссии наблюдался рост использования большинства продуктивных копинг-стратегий, а наиболее используемыми становились «принятие ответственности», «планирование решения проблем» и «са-

моконтроль». Для пациентов в компенсированной ремиссии не характерно было использование непродуктивной стратегии «избегание», и эта тенденция крепла по мере удлинения ремиссии. Попадая в трудные ситуации, пациенты в компенсированной терапевтической ремиссии значимо чаще не избегали проблемных ситуаций, а сознательно старались их разрешать ($p < 0,001$).

При возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода у лиц с алкогольной зависимостью способность к решению проблем ухудшалась, причем значимо уменьшалось использование всех продуктивных копинг-стратегий ($p < 0,01$) и наблюдался рост использования непродуктивной копинг-стратегии «избегание» ($p > 0,05$). Продуктивная копинг-стратегия «поиск социальной поддержки», находившаяся в период начальной ремиссии по частоте использования на первом месте (время, когда пациентам оказывалась интенсивная поддержка со стороны специалистов, семьи, значимых близких), по мере удлинения ремиссии использовалась все реже, ухудшалось ее использование и в рецидивоопасных ситуациях. Наши данные о низкой готовности пациентов с алкогольной зависимостью к вхождению в социально поддерживающие сети и необходимости длительной реабилитационной работы по воспитанию у них такой стратегии поведения согласовываются с данными других авторов [7].

Заключение

В процессе формирования компенсированной терапевтической ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью использование непродуктивных копинг-стратегий уменьшалось, а большинство продуктивных — увеличивалось, при возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода наоборот: использование продуктивных стратегий уменьшалось ($p < 0,01$), а непродуктивных — увеличивалось.

Продуктивная стратегия «поиск социальной поддержки» чаще других использовалась пациентами с алкогольной зависимостью в период становления терапевтической

компенсированной ремиссии, однако ее использование ухудшалось по мере удлинения компенсированной ремиссии и в рецидивоопасных ситуациях.

Установленные закономерности можно использовать как тактические цели и критерии эффективности долгосрочной психотерапии и реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.
2. Сосин, И. К. Наркология / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Кол-ум, 2005. — 800 с.
3. Сквиря, И. М. Рецидивоопасные клинические состояния в наркологии: идентификация проблемы / И. М. Сквиря // «Опійодна залежність: клінічні, патогенетичні, епідеміологічні, патофізіологічні аспекти, методи лікування і профілактики»: Матеріали науч.-практ. конф. с між. участ. на базі Луганського державного університету 23–24.10.2009 г. — Луганск, 2009. — С. 34.
4. Lazarus, R. S. Coping and adaptation / R. S. Lazarus, S. Folkman // The handbook of behavioral medicine. — N.Y.: Guilford, 1984. — P. 282–325.
5. Folkman S. Coping and emotion / S. Folkman, R. S. Lazarus // Stress and Coping. — N.Y., 1991. — P. 207–227.
6. Копытов, А. В. Копинг-стратегии у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих алкогольной зависимостью / А. В. Копытов, Д. Е. Виринская // Медицинский журнал. — 2010. — № 4 (34). — С. 80–85.
7. Ялтонский, В. М. Поиск социальной поддержки и ее восприятие при алкоголизме / В. М. Ялтонский, Н. А. Сирота, Н. С. Видерман // Вопросы наркологии. — 1999. — № 2. — С. 62–65.
8. Лукьянов, В. В. Структура совладающего поведения у пациентов с зависимостью от алкоголя и их родственников / В. В. Лукьянов // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного университета им. Акад. И. П. Павлова. — СПб., 2008. — Т. 15, Прил. — № 1 — С. 158–159.
9. Разводовский Ю. Е. Когнитивно-бихевиоральная терапия в противорецидивной профилактике алкогольной зависимости / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2008. — № 5. — С. 20–23.
10. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и диагностическими критериями) / Ред. Дж. Э.Купер / Пер. с англ. Д. Полтавца — К.: «Сфера», 2000. — 464 с.
11. Приказ от 19 августа 2005 г. № 466 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь» / гл. ред. Р. А. Евсегнеев. — Минск, 2005. — 196 с.
12. Amirkhan, J. H. A factor analytically derived measure of coping: the coping strategy indicator / J. H. Amirkhan // J. Person. Soc. Psychol., 1990. — Vol. 59, № 5. — P. 1066–1074.
13. Вассерман, Л. И. Медицинская психодиагностика: теория, практика, обучение / Л. И. Вассерман, О. Ю. Щелкова // СПб. — М., 2003. — С. 235.
14. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.

Поступила 01.03.2011

УДК 616.155.392: 616-006.446

РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК

А. И. Свирновский, Т. Ф. Сергиенко, В. В. Пасюков, И. Б. Тарас, А. В. Бакун, А. С. Василевич, А. В. Стежкин, Н. А. Дрейчук, О. В. Алейникова, Т. В. Шман, Л. А. Смирнова, Л. В. Колбаско

Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск
Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

9-я городская клиническая больница, г. Минск

Для определения ответа клеток на противолейкозные препараты *in vitro* в концентрации, близкой к терапевтической в крови, предложен диагностический набор, который включает панель лиофилизированных лекарственных средств, с помощью которой можно сравнить чувствительность лейкозных клеток пациента к различным препаратам.

Ключевые слова: лейкоз, химиочувствительность клеток, диагностика, набор реагентов.

**DEVELOPMENT OF THE PRINCIPLES TO CREATE A DIAGNOSTIC KIT
TO ASSESS DRUG SENSITIVITY OF leukemIC cells**

**A. I. Svirnovskiy, T. F. Sergiyenko, V. V. Pasiukov, I. B. Taras, A. V. Bakun, A. S. Vasilevich,
A. V. Stezhkin, N. A. Dreichuk, O. V. Aleinikova, T. V. Shman, L. A. Smirnova, L. V. Kolbasko**

**Republican Research Center for Hematology and Transfusiology, Minsk
Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk
Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk
Municipal Clinical Hospital No. 9, Minsk**

To assess the response of cells to antileukemic drugs *in vitro* in the concentration, similar to the therapeutic in blood, a diagnostic kit has been suggested to switch the panel of frozen-dried drugs that can help to compare the sensitivity of the patient's leukemic cells to different preparations.

Key words: leukemia, chemosensitivity of cells, diagnostics, reagent kit.

Введение

Формирование лекарственной резистентности, часто независимо от отдельных молекулярно-генетических и цитогенетических свойств лейкозных клеток, является причиной отсутствия клинического ответа пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, если терапия оказывается неадекватной лекарственной чувствительности клеток [1–6]. В таких случаях именно соответствие чувствительности клеток и конкретной цитостатической терапии в значительной степени определяет ее эффективность.

Следует отметить, что при отдельных формах опухолевых заболеваний кроветворной ткани пациенты обнаруживают нечувствительность к ряду препаратов еще до начала терапии (так называемая первичная лекарственная резистентность), что еще раз подчеркивает целесообразность постоянного мониторинга химиочувствительности лейкозных и лимфомных клеток на всех этапах течения заболевания [7].

В этой связи становится очевидной целесообразность выбора из множества существующих вариантов определения ответа лейкозных клеток на повреждение *in vitro* терапевтическими средствами (по снижению пролиферативного потенциала клеток, их клоногенной или ферментативной активности, запуску программы апоптоза и др.) наиболее пригодного для клинических целей метода.

Однако методы, предлагаемые для диагностики лекарственной чувствительности *in vitro*, часто требуют больших временных и материальных затрат с использованием относительно сложных расчетов [8–13].

Цель работы

Разработка менее трудоемкого, но достаточно информативного скринингового метода доклинической диагностики лекарственной чувствительности опухолевых клеток кроветворной ткани.

Материал и методы

Источниками для выделения мононуклеарных клеток, являющихся объектом исследования, служат, прежде всего, периферическая кровь и костный мозг (не исключается использование в качестве источника клеток лимфатических узлов, плевральной, спинномозговой или асцитной жидкости) пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. Жизнеспособность клеток, которая должна быть не менее 85 %, контролируют с помощью трипанового синего и культивируют в питательной среде с необходимыми добавками при 37 °C во влажной атмосфере 5 % CO₂. Время культивирования клеток в экспериментальной части работы варьировало от 24 до 96 ч. Химиопрепараты использовали в концентрации, близкой к терапевтической в крови, с учетом фармакокинетики лекарственных средств (C_{тер}) или готовили ряд разведений препаратов для определения концентрации 50 %-ного ингибирования (IC₅₀) по графику устойчивости путем аппроксимации.

Чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам определяли с помощью теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-3,2,5-дифенил тетразолиум бромида (МТТ). Проводили МТТ-тест следующим образом [14]. Закрытый 96-луночный планшет с анализируемыми концентрациями исследуемого химиопрепарата и клетками в питательной среде переносили в стандартные условия и инкубировали в течение 44 часов (в большинстве случаев непо-

средственно при работе с набором). По окончании срока культивирования в каждую тестируемую лунку планшета (в том числе и в лунки, которые содержат только ростовую среду) добавляли по 20 мкл приготовленного раствора МТТ. Через 4 часа инкубации с МТТ во все лунки добавляли равный объем солюбилизирующей смеси, содержащей изопропанол, 10 % додецилсульфата натрия, 0,01 N соляной кислоты. Для полноты растворения содержимое лунок энергично пипетировалось (20–30 толчков на лунку). Закрытый планшет переносили в холодильник и выдерживали в течение 20–25 мин до осаждения пены в тестируемых лунках. Планшет переносили в иммуноферментный спектрофотометр, предварительно установив на приборе фильтр с $\lambda = 540$ нм. Полученные величины оптической плотности переводили в проценты, используя формулы 1 и 2:

$$ЖК = \frac{ОП1 - ОП3}{ОП2 - ОП3} \times 100\% \quad (1)$$

$$ЖК = \frac{ОП1}{ОП2} \times 100\% \quad (2)$$

(формула используется, если прибор автоматически вычитает фоновое значение среды), где ЖК — жизнеспособность клеток, ОП1 — средняя оптическая плотность триплета лунок с клетками, которые подвергались воздействию; ОП2 — средняя оптическая плотность триплета лунок с интактными клетками; ОП3 — средняя оптическая плотность лунок с полной культуральной средой. Результаты считали адекватными, если $ОП1 - ОП3 > 0,05$. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждого анализируемого цитотоксического соединения, используя соответствующие стандартные статистические формулы или компьютерные статистические программы.

Для лиофилизации растворов лекарственных препаратов в планшетах их замораживали до низкой температуры (15 мин, -20 °С, не менее 1 ч -40 °С, -80 °С в течение 3 ч) и помещали в предварительно охлажденный аппарат для лиофильной сушки. Продолжительность высушивания составляла 12 ч при температуре -60 °С и вакууме при давлении 0,011 мбар. Далее планшет помещали в герметичную упаковку и хранили до использования при 4 °С.

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программы «Microsoft Excel» и «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Прежде всего показали, что информацию о химиочувствительности лейкозных клеток можно получить не только при анализе чувстви-

тельности клеток к ряду разведений препарата, но и при использовании *in vitro* только одной концентрации лекарственного средства, а именно близкой к терапевтической в крови. На рисунках 1–4 представлены сравнительные данные определения IC_{50} и $C_{тер}$ на примере клеток пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ).

В этой части исследований образцы клеток классифицировали по чувствительности относительно медианного значения IC_{50} и по выживаемости клеток при расчетной терапевтической концентрации. Резистентными считали образцы клеток, IC_{50} которых выше медианного значения или выживаемость клеток которых при $C_{тер}$ превышала средний показатель для исследуемой группы пациентов.

Так, при исследовании клеток пациентов с ХЛЛ протестированная терапевтическая концентрация флударабела составила 5 мкг/мл (рисунок 1). При оценке зависимости изменения выживаемости клеток пациентов с ХЛЛ от концентрации флударабела при использовании ряда разведений препарата медианное значение IC_{50} составило 3 мкг/мл, разброс значений в 25–75 персентилях от 0,2 до 19 мкг/мл. При принятой $C_{тер}$ флударабела 5 мкг/мл, которая достоверно не отличалась от рассчитанной IC_{50} ($p > 0,05$), медиана выживаемости составила 41 (28–61) % жизнеспособных клеток. Соответственно, образцы, в которых выживаемость клеток превышала медианное значение, оценивали как резистентные, а группу образцов, жизнеспособность лейкозных клеток в которой была ниже, классифицировали как чувствительную.

Оказалось, что определение случаев резистентности и чувствительности в исследованных модификациях МТТ-теста совпадает более чем на 90 %, что подтверждено статистически с помощью критерия χ^2 ($\chi^2 = 38,5$, $p < 0,00001$).

Аналогичные результаты получены для других лекарственных препаратов (рисунки 2–4). Для лейкладина, доксорубина и винкристина IC_{50} достоверно не отличались от $C_{тер}$.

Таким образом, упрощенный вариант оценки лекарственной устойчивости не уступает классическому в точности анализа и позволяет экономить время и расходные материалы. Учитывая эти преимущества, мы полагали возможным использовать модифицированный МТТ-тест при создании набора для клинических исследований.

Далее, при сравнении результатов определения лекарственной чувствительности клеток к растворам лекарственных средств и их лиофилизатам, использование которых облегчает выполнение теста и делает его более доступным для скрининговых исследований, уста-

новлена возможность применения лиофилизированных лекарственных препаратов для диагностики химиочувствительности лейкозных клеток (таблица 1).

В итоге в разрабатываемом наборе реагентов для количественного определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток предусмотрена еще и возможность при непосредственном определении ответа клеток на лекарственные препараты не производить их розлив.

Обоснованные модификации процедуры тестирования лекарственной чувствительности лейкозных клеток, будучи по сути оригинальными при использовании их для создания набора реагентов, вписываются в общее направление поиска информативных и доступных способов диагностики лекарственной чувствительности опухолевых клеток [10, 15].

В состав набора включаются 96-луночный планшет с лиофилизированными лекарственными препаратами, среда для культивирования клеток, раствор МТТ, физиологический раствор, раствор солилизатора. Как уже отмечалось, концентрации препаратов рассчитаны таким образом, чтобы лейкозные клетки в лунках планшета при выполнении тестирования подвергались воздействию противолейкозных препаратов в дозах, близких к терапевтическим в крови. Набор препаратов предназначен для проведения анализа спектра индивидуальной химиочувствительности одного образца клеток (до 24 лекарственных препаратов). Для каждого образца клеток на микропланшетном спектрофотометре регистрируется оптическая плотность лунок с клетками, обработанными различными препаратами, ряда контрольных лунок со средой для культивирования клеток и контрольных лунок с интактными клетками.

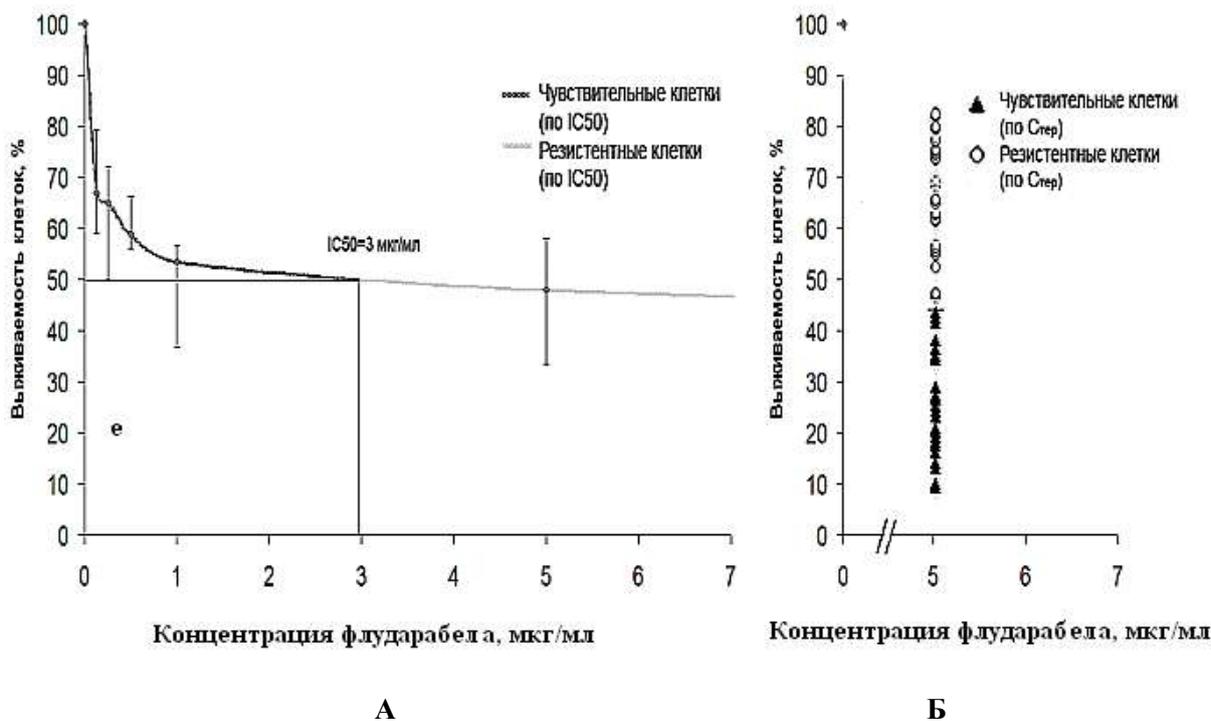


Рисунок 1 — Определение резистентности к флударабелу клеток пациентов с ХЛЛ с помощью классического (А) и модифицированного (Б) МТТ-теста

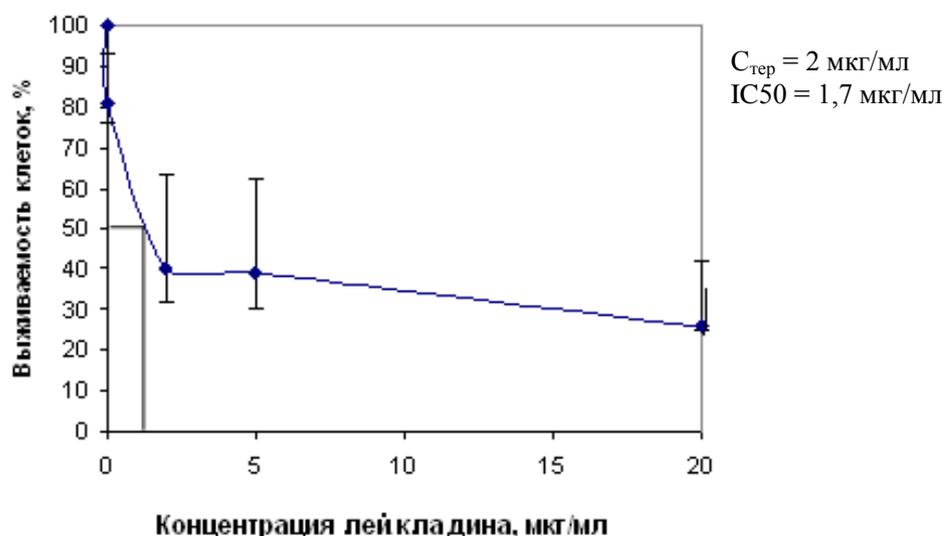


Рисунок 2 — Определение резистентности к лейкладину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 92 %, специфичность — 90 %

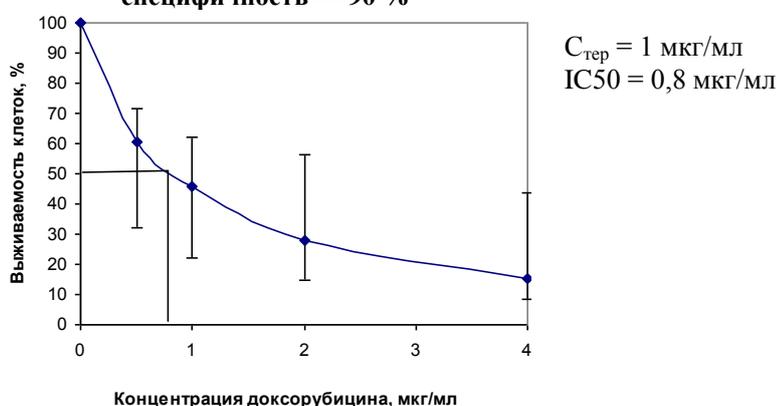


Рисунок 3 — Определение резистентности к доксорубину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 95 %, специфичность — 85 %

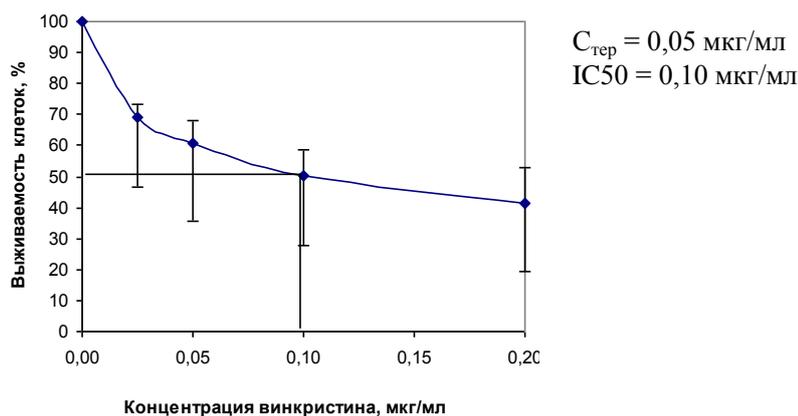


Рисунок 4 — Определение резистентности к винкристину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 89 %, специфичность — 86 %

Таблица 1 — Образец сравнительного ответа клеток пациента с ХЛЛ на нелиофилизированные и лиофилизированные лекарственные препараты

Лекарственный препарат	Чувствительность клеток	
	к нелиофилизированным препаратам	к лиофилизированным препаратам
Флударабел	Высокая	Высокая
Циклофосамид	Низкая	Низкая

Митоксантрон	Низкая	Низкая
Лейкладин	Очень высокая	Очень высокая
Преднизолон	Умеренная	Низкая
Винкристин	Умеренная	Умеренная
Доксорубин	Высокая	Высокая
Хлорамбуцил	Умеренная	Умеренная
Дексаметазон	Умеренная	Умеренная
Рубомицин	Высокая	Высокая
Кармустин	Резистентность	Резистентность
Мелфалан	Высокая	Очень высокая
Иматиниб	Умеренная	Умеренная
Цитарабин	Высокая	Высокая
Этопозид	Высокая	Высокая
Тиогуанин	Низкая	Умеренная
Меркаптопурин	Резистентность	Низкая
Аспарагиназа	Низкая	Низкая
Метотрексат	Резистентность	Резистентность
Цисплатин	Высокая	Высокая
Бортезомиб	Умеренная	Умеренная
Мабтера	Низкая	Умеренная
Алемтузумаб	Умеренная	Умеренная

Представление о лекарственной панели набора дает приведенная на рисунке 5 схема распределения препаратов и соответствующих контролей по лункам 96-луночного планшета.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NaCl	BLK	FLL	FLL	FLL	DM	DM	DM	MRN	MRN	MRN	BLKAt
B	NaCl	BLK	CHP	CHP	CHP	RUB	RUB	RUB	ASP	ASP	ASP	BLKAt
C	NaCl	BLK	MITX	MITX	MITX	KAR	KAR	KAR	MET	MET	MET	BLKAt
D	NaCl	BLK	LEI	LEI	LEI	MLF	MLF	MLF	CP	CP	CP	BLKAt
E	NaCl	K	PRD	PRD	PRD	IMA	IMA	IMA	BRD	BRD	BRD	KAt
F	NaCl	K	VINC	VINC	VINC	CTR	CTR	CTR	MAB	MAB	MAB	KAt
G	NaCl	K	DOX	DOX	DOX	ETO	ETO	ETO	ALEM	ALEM	ALEM	KAt
H	NaCl	K	CHL	CHL	CHL	TGN	TGN	TGN	NaCl	NaCl	NaCl	KAt

Рисунок 5 — Схема распределения препаратов и контролей по лункам планшета

Примечания:

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| NaCl — физраствор; | VINC — винкристин; | MET — метотрексат; |
| BLK — бланк стандартный; | RUB — рубомицин; | CP — цисплатин; |
| BLKAt — бланк для антител; | KAR — кармустин; | BRD — бортезомиб; |
| K — контроль стандартный; | MLF — мелфалан; | MAB — ритуксимаб; |
| KAt — контроль для антител; | IMA — иматиниб; | ALEM — алемтузумаб; |
| FLL — флударабел; | CTR — цитарабин; | DOX — доксорубин; |
| CHP — циклофосфамид; | ETO — этопозид; | CHL — хлорамбуцил; |
| MITX — митоксантрон; | TGN — тиогуанин; | DM — дексаметазон |
| LEI — лейкладин; | MRN — меркаптопурин; | |
| PRD — преднизолон; | ASP — L-аспарагиназа; | |

Для каждого лекарственного препарата используют по 3 лунки (триплеты), как указано на схеме. Триплеты необходимы для получения среднего значения и ошибки среднего. Расчетные формулы используются в зависимости от типа спектрофотометра (с автоматическим вычитанием фонового значения среды или без него).

Рекомендуется составление индивидуального профиля лекарственной чувствительности опухолевых клеток в соответствии с примером, приведенным в таблице 2.

Характеризовать выраженность чувствительности опухолевых клеток к анализируемым лекарственным препаратам *in vitro* условно можно и следующим образом: очень высо-

кая чувствительность клеток к препарату < 15 % выживших клеток; высокая чувствительность 15 — < 40 % выживших клеток; умеренная чувствительность 40 — < 60 % выживших кле-

ток; низкая чувствительность 60 — <90 % выживших клеток; резистентность клеток к препарату ≥ 90 % выживших клеток.

Таблица 2 — Образец индивидуального профиля лекарственной чувствительности клеток *in vitro* при ХЛЛ

Лекарственный препарат	Выживаемость клеток после воздействия препаратов, %	Чувствительность клеток к препарату
Ранжирование препаратов набора по эффективности воздействия на клетки		
Лейклагин	4,4 ± 2,5	Очень высокая
Мелфалан	13,9 ± 4,0	Очень высокая
Цитарабин	20,4 ± 2,1	Высокая
Доксорубин	20,8 ± 3,0	Высокая
Рубомицин	28,1 ± 2,3	Высокая
Этопозид	29,2 ± 2,4	Высокая
Флударабел	31,9 ± 2,0	Высокая
Цисплатин	38,8 ± 2,3	Высокая
Винкристин	41,5 ± 1,7	Умеренная
Имагиниб	41,5 ± 9,6	Умеренная
Хлорамбуцил	42,2 ± 2,3	Умеренная
Бортезомиб	43,0 ± 6,1	Умеренная

Окончание таблицы 1

Лекарственный препарат	Выживаемость клеток после воздействия препаратов, %	Чувствительность клеток к препарату
Ранжирование препаратов набора по эффективности воздействия на клетки		
Дексаметазон	47,6 ± 3,5	Умеренная
Мабтера	50,4 ± 8,9	Умеренная
Алемтузумаб	58,3 ± 13,2	Умеренная
Тиогуанин	58,6 ± 2,7	Умеренная
Преднизолон	59,4 ± 6,1	Умеренная
Митоксантрон	83,1 ± 8,7	Низкая
Циклофосфамид	84,2 ± 2,9	Низкая
Меркаптупурин	87,3 ± 9,4	Низкая
Аспарагиназа	90,0 ± 5,0	Резистентность
Кармустин	97,6 ± 0,8	Резистентность
Метотрексат	99,1 ± 4,1	Резистентность

Естественно, что следует иметь в виду такие трудности в получении результатов *in vitro*, как недостаточное количество клеток в исследуемом образце или низкое относительное содержание среди них опухолевых клеток, а также возможные неопределенности в сопоставлении результатов, полученных *in vitro*, с оценкой ответа на терапию *in vivo* в связи с особенностями метаболизма цитостатиков в печени, скорости выведения лекарственных препаратов из организма, реакций организма на лейкозные клетки, в том числе и их взаимодействие со стромой, и др.

Заключение

Количественное определение жизнеспособности лейкозных клеток *in vitro* после контакта с цитостатиками важно для сравнительной оценки противолейкозной активности компонентов панели лекарственных препаратов, что может быть адекватным основанием

принятия решения о выборе тактики терапии в конкретных условиях.

Использование вместо ряда концентраций одной концентрации препаратов, близкой к терапевтической в крови, для определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток не препятствует сохранению достаточной информативности теста.

Лиофилизация растворов лекарственных препаратов заметно не влияет на их противолейкозную активность и позволяет использовать при определении лекарственной чувствительности готовую панель препаратов.

Результаты исследований химиочувствительности лейкозных клеток пациента дают возможность составить индивидуальный профиль лекарственной чувствительности его клеток.

Разработанный набор реагентов предназначен прежде всего для скрининговых исследований, для которых важны экономия времени и

удобство при выполнении тестирования, отсутствие ограничений в проведении неоднократных исследований по показаниям, доступность для ряда клинико-диагностических лабораторий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Flow cytometric chemosensitivity assay as a predictive tool of early clinical response in acute lymphoblastic leukemia / F. Galderisi [et al.] // *Pediatric Blood Cancer*. — 2009. — Vol. 53, № 4. — P. 543–550.
2. Relationship between in vitro chemosensitivity assessed with MTT assay in clinical outcomes in 103 patients with acute leukemia / K. R. Jun. [et al.] // *Korean J Lab Med*. — 2007. — Vol. 27, № 2. — P. 89–95.
3. Clinical relevance of in vitro chemoresistance in childhood acute myeloid leukemia / S. Yamada [et al.] // *Leukemia*. — 2001. — Vol. 15. — P. 1892–1897.
4. Prediction of clinical response to chemotherapy by in vitro chemosensitivity assay in acute leukemia / A. L. Dogan [et al.] // *Turkish Journal of Cancer*. — 2004. — Vol. 34, № 2. — P. 75–80.
5. *Bosanquet, A. G.* Individualized tumor response testing in leukemia and lymphoma / A. G. Bosanquet, P. Nygren, L. M. Weisenthal // In: G. J. Kaspers, eds. *Innovate leukemia and lymphoma therapy*. New York: Informa Healthcare. — 2008. — P. 23–43.
6. Лекарственная чувствительность лейкозных клеток ex vivo и прогнозирование ответа пациентов с ХЛЛ на терапию / А. И. Свириновский [и др.] // *Здравоохранение*. — 2010. — № 3. — С. 57–60.
7. *Свириновский, А. И.* Биологические свойства лейкозных клеток и клинический фенотип при хроническом лимфоцитар-

УДК 611.72:616-073-7

**СВЯЗКИ, СОЕДИНЯЮЩИЕ ТЕЛА ПОЗВОНКОВ:
АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА
(обзор литературы)**

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет

Сложности с интерпретацией результатов радиологических исследований связок, соединяющих тела позвонков, могут возникать вследствие недостаточного уровня знаний относительно анатомо-морфологических особенностей этих структур. Учитывая дефицит этой важной для диагностического поиска информации, проведен анализ публикаций, посвященных клинической и лучевой анатомии связок, соединяющих тела позвонков.

Ключевые слова: передняя продольная связка, задняя продольная связка, клиническая анатомия, лучевая диагностика.

**ILIOLUMBAR LIGAMENT: ANATOMICAL BASIS FOR A RADIOLOGIST
(survey of literature)**

A. M. Yurkovsky

Gomel State Medical University

It is often difficult to interpret the results of radiodiagnostics studies of iliolumbar ligament due to the variability of its anatomic structure. Taking into consideration the deficiency of this information and its importance for diagnostic purposes, the analysis of the publications dedicated to the clinical and radiation anatomy of the iliolumbar ligament has been carried out.

Key words: iliolumbar ligament, clinical anatomy, radiodiagnostics.

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (СБНС) понимают боль, локализирующуюся ниже края реберной дуги и выше ягодичной складки [1]. К структурам, повреждение которых может инициировать СБНС, относят фиброзные кольца [1–4], дугоотростчатые суставы [1–4], связки [1–5] и тораколумбальную фасцию [1–4].

ном лейкозе / А. И. Свириновский // *Гематология и трансфузиология*. — 2010. — № 1. — С. 25–32.

8. Анализ чувствительности лейкозных клеток к химиопрепаратам при остром лимфобластном лейкозе у детей по результатам МТТ-теста ex vivo / Т. А. Астрелина [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2002. — № 4. — С. 3–7.

9. *Kaspers, G. J. L.* Use of the differential staining cytotoxicity assay to predict chemosensitivity / G. J. L. Kaspers // *Methods in molecular medicine*. — 2005. — Vol. 110. — P. 49–57.

10. Quantitation of differential sensitivity of normal marrow myeloid progenitor cells to anthracene derivatives / D. Bron [et al.] // *Investigational New Drugs*. — 2010. — Vol. 4, № 1. — P. 11–16.

11. Expression profile and specific network features of the apoptotic machinery explain relapse of acute myeloid leukemia after chemotherapy / M. Ragusa [et al.] // *BMC Cancer*. — 2010. — Vol. 10. — P. 377–391.

12. Variability in responsiveness to lovastatin of the primitive CD34+ AML subfraction compared to normal CD34+ cells / S. D. P. W. M. de Joge Peeters [et al.] // *Ann Hematol*. — 2009. — Vol. 88. — P. 573–580.

13. *Bosanquet, A. G.* Laboratory tests of cytotoxic drug sensitivity / A. G. Bosanquet // *Biomedical Scientist*. — 2007. — Vol. 51. — P. 432–435.

14. *Sargent, J. M.* The use of the MTT assay to study drug resistance in fresh tumour samples / J. M. Sargent // *Recent Results Cancer Res*. — 2003. — Vol. 161. — P. 13–25.

15. Drug cross-resistance and therapy-induced resistance in chronic lymphocytic leukemia by an enhanced method of individualized tumor response testing / A. G. Bosanquet [et al.] // *British Journal of Hematology*. — 2009. — Vol. 146, № 4. — P. 384–395.

Поступила 23.09.2011

Поэтому диагностический алгоритм при СБНС должен предусматривать оценку всех структурных элементов поясничного отдела позвоночника и в том числе связок. Естественно, что это требует определенного уровня знаний относительно анатомо-морфологических особенностей связочного аппарата поясничного отдела позвоночника. Но дело в том, что

данная информация в публикациях, посвященных использованию лучевых методов диагностики при СБНС, представлена недостаточно, а порой является противоречивой.

Цель исследования

Анализ и систематизация данных об анатомо-морфологических особенностях передней и задней продольных связок на уровне поясничного отдела позвоночника.

Материал исследования

Изучены материалы по клинической и лучевой анатомии передней и задней продольных связок, опубликованные в следующих изданиях: Spine; European Spine Journal; Journal of Bone and Joint Surgery; Journal of Anatomy; Journal of Rheumatology; Acta Anatomica; Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Annals of the Rheumatic Diseases, Surgical and Radiologic Anatomy, Neurosurgery, The American journal of Anatomy, Chinese Medical Journal, Schmerz, Journal of the Japanese Orthopaedic Association, а также в ряде монографий.

Результаты и обсуждение

Согласно классификации, приведенной в учебном пособии Р. Д. Синельникова и Я. Р. Синельникова (1996), связки позвоночного столба подразделяются на длинные и короткие [6]. Однако с практической точки зрения более удобной представляется классификация, предложенная N. Bogduk (2005) [3]. Данный автор предлагает подразделять связки позвоночного столба на связки, соединяющие тела позвонков (lig. longitudinal anterior, lig. longitudinal posterior), связки, соединяющие задние элементы (ligg. flava, ligg. interspinalis, ligg. supraspinalia), подвздошно-поясничные связки (ligg. ileolumbale) и ложные связки (ligg. intertransversaria, ligg. transforaminal, ligg. mamillo-accessory) [3]. Каждая из этих групп имеет свои анатомические и функциональные особенности, предопределяющие их роль в развитии СБНС [4].

Передняя продольная связка (lig. longitudinale anterior) покрывает переднюю и отчасти боковые поверхности тел позвонков от основания затылочной кости до крестца, где переходит в надкостницу на уровне первой — второй поперечных линий крестца (lineae transversae) [3–6].

В отечественных литературных источниках есть определенные противоречия при описании данной связки. Например, Р. Д. Синельников и Я. Р. Синельников (1996) указывают, что связка рыхло соединена с телами позвонков [6], а П. Л. Жарков с соавт. (2001), описывая взаимосвязь связки и тел позвонков, использует иной термин — «сращение» [5]. Впрочем, эти формулировки не столь противоречивы, как описание соединения передней продольной связки с межпозвоночным диском, сделанное этими же авторами. Так, П. Л. Жарков с соавт. (2001) описывает эту связку как структуру, свободно (с запасом длины) перекидывающуюся через диски, указывая при этом на наличие между нею и межпозвоночными дисками рыхлой клетчатки [5], а Р. Д. Синельников и Я. Р. Синельников (1996) описывают переднюю продольную связку как образование, плотно сращенное с межпозвоночными дисками при помощи волокон, вплетенных в надхрящницу [6]. В связи с этим есть смысл более подробно остановиться на анатомо-морфологических особенностях передней продольной связки.

Данная связка состоит из различных по длине и глубине залегания коллагеновых волокон. Более глубокий слой состоит из коротких волокон, соединяющих позвонки в пределах одного позвоночно-двигательного сегмента (то есть покрывают один межпозвоночный симфиз). Более поверхностные слои передней продольной связки состоят из волокон различной протяженности, покрывающих от 2–3 до 4–5 позвоночно-двигательных сегментов [4, 6] (рисунок 1).

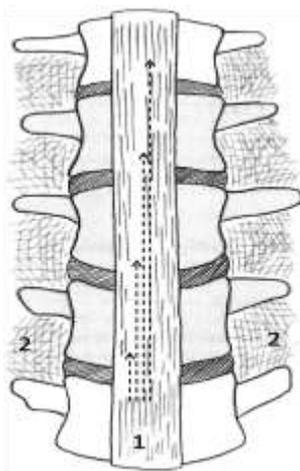


Рисунок 1 — Схематичное изображение передней продольной связки (по N. Bogduk, 2005):
1 — передняя продольная связка; 2 — межпоперечные связки

Волокна глубокого слоя как и волокна поверхностных слоев прикрепляются к передним краям тел позвонков, а кроме того внедряются в периост [4, 7]. К слову, в более ранних работах короткие волокна глубокого слоя рассматривались как часть фиброзного кольца [8]. Однако эмбриологические исследования показали, что инсерции этих волокон всегда ассоциированы с кортикальным слоем кости, а волокна фиброзного кольца — с межпозвонковой поверхностью (у взрослых эти волокна оказываются присоединенными к кости, благодаря оссификации кольцевого апофиза, не относящегося к кортикальной кости) [4].

Как было отмечено выше, волокна передней продольной связки прикрепляются преимущественно к передним краям тел позвонков и частично — к их вогнутой поверхности. В итоге основная часть связки перебрасывается через вогнутую поверхность тел позвонков, а часть волокон из глубокого слоя внедряется в надкостницу, покрывающую переднюю поверхность тела позвонка. Свободное пространство между связкой и поверхностью кости заполнено рыхлой соединительной тканью, кровеносными сосудами и нервами [3]. К поверхности фиброзного кольца передняя продольная связка присоединена посредством, как указывает N. Bogduk (2005), рыхлой соединительной ткани [3], причем на уровне дисков толщина связки несколько меньше, чем на уровне тел позвонков [4].

Морфометрические показатели (ширина и толщина) передней продольной связки зависят от уровня поясничного отдела позвоночника [3, 6], расовой принадлежности [9] и не зависят от пола [9].

Так, по данным аутопсий, приведенным в работе P. Hanson и S. P. Magnusson (1998) [9], отмечены статистически значимые различия между морфометрическими показателями у представителей негроидной и европеоидной расы. Авторами при анализе сопоставимого по возрасту, полу и антропометрическим данным материала ($n = 48$, возраст — 17–30 лет) были выявлены следующие различия морфометрических данных:

— показатели ширины и толщины связки на уровне L1 были больше ($p < 0,001$) у субъектов негроидной расы ($27,5 \pm 1,8$ мм и $3,8 \pm 0,4$ мм соответственно), чем у субъектов европеоидной расы ($17,7 \pm 1,5$ мм и $3,3 \pm 0,3$ мм соответственно);

— показатели ширины и толщины связки на уровне LV были больше ($p < 0,001$) у субъектов негроидной расы ($34,1 \pm 2,0$ мм и $3,3 \pm 0,3$ мм соответственно), чем у субъектов европеоидной расы ($25,0 \pm 1,5$ мм и $2,2 \pm 0,3$ мм соответственно);

— площадь поперечного сечения связки у субъектов негроидной расы на уровне L1 и LV

также была больше ($p < 0,001$), чем у субъектов европеоидной расы ($106,4 \pm 13,7$ мм², против $52,8 \pm 7,9$ мм на уровне L1 и $112,2 \pm 14,6$ мм², против $55,6 \pm 6,7$ мм² на уровне LV).

Что же касается особенностей, общих для той и другой группы, то независимо от этнической принадлежности исследованных субъектов связка на уровне L1 в отличие от уровня LV была и более толстой, и более узкой [9]. Впрочем, на то, что передняя продольная связка на уровне нижних поясничных позвонков шире и крепче, указывалось и в более ранних публикациях [4, 6].

Примечательно, что P. Hanson и S. P. Magnusson (1998) не выявили существенных отличий ($p > 0,05$) величины морфометрических показателей у субъектов мужского и женского пола в пределах указанных этнических групп. Кроме того, не были выявлены и различия при сравнительном гистологическом исследовании передней продольной связки у субъектов негроидной и европеоидной рас [9].

Есть еще одна особенность, на которой акцентируют внимание многие авторы: наличие у передней продольной связки внутреннего камбиального слоя, с функционированием которого П. Л. Жарков с соавт. (2001) [5] связывает образование скобовидных, огибающих межпозвонковый диск остеофитов при спондиллозе, а также массивных подсвязочных костных напластований при фиксирующем гиперостозе, описанном в 1950 г. J. Forestier и J. Rotes-Querol [10].

Если судить по данным Z. W. Jin с соавт. (2010), то наличие камбиальных (стволовых) клеток под передней продольной связкой является прямым следствием слияния данной связки с кортикальным слоем передних поверхностей позвонков, происходящего на 30 неделе внутриутробного развития. Причем зона этого слияния в зрелом состоянии подобна кальцинированному фиброному хрящу и способна поддерживать потенциал окостенения [11]. И, как полагают, этот потенциал при определенных условиях может быть реализован.

П. Л. Жарков с соавт. (2001) объясняет возникновение остеофитов при спондиллозе механическим воздействием выпяченного диска на переднюю продольную связку. По мнению авторов, такое воздействие (при чрезмерных амплитудах движения позвоночника или же перегрузках) может приводить к отрыву связки от тел позвонков с образованием гематомы и последующей быстрой трансформацией этой гематомы в кость под воздействием костеобразовательной функции надкостницы [5].

Казалось бы, все логично, однако как объяснить тот факт, что эти изменения возникают

не у всех и не всегда? Значит, имеет место куда более сложное взаимодействие различных факторов (в том числе и генетических). Иначе как объяснить случай костеобразования под передней продольной связкой у семилетнего ребенка с ахондроплазией, описанный Ali Al Kaissi с соавт. (2008) [12]. Или же результаты ряда исследований, демонстрирующих влияние на процесс патологического костеобразования некоторых системных гормонов, таких, например, как 1,25-дигидроксивитамин D, паратиреоидный гормон (ПТГ), инсулин, лептин, а также местных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β -(TGF- β) [13] и костные морфогенетические белки (ВМР) [13, 14]. Причем с активностью последних, а именно с ВМР-2 (bone morphogenic protein-2), экспрессируемого в связках пациентов с патологическим костеобразованием, Н. Такака с соавт. (2001) связывает развитие патологической оссификации в пределах связочного аппарата позвоночника [14]. Появляющиеся в хондроцитоподобных клетках во время эмбрионального развития [15], а также в ранней фазе заживления переломов [16] ВМР-2,

как и другие морфогенетические белки, стимулируют остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в зрелые остеобласты и хондробласты [13–16].

Задняя продольная связка (lig. longitudinal posterior) расположена в пределах позвоночного канала и простирается вдоль задних поверхностей тел позвонков и межпозвонковых дисков от задней поверхности осевого позвонка, продолжаясь в покровную мембрану (membrana tectoria) на уровне двух верхних шейных позвонков, и заканчивается на уровне крестца [3, 4, 6]. В поясничной области задняя продольная связка представляет собой узкую полоску, расширяющуюся на уровне межпозвонковых дисков. Ее волокна вплетаются в волокна фиброзного кольца и, проникая через него, присоединяются к задним краям тел позвонков [3, 5, 6].

Большинство авторов указывают на наличие в задней продольной связке двух слоев волокон: коротких глубоких, охватывающих два смежных позвонка, и поверхностных, более длинных, покрывающих три-четыре позвонка [3, 6, 8, 9, 17] (рисунок 2).

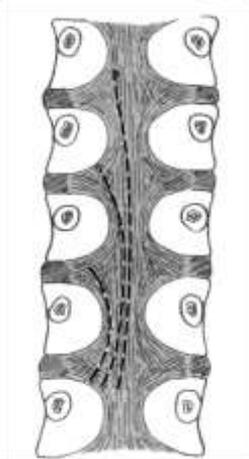


Рисунок 2 — Схематичное изображение задней продольной связки (по N. Bogduk, 2005): пунктирные линии обозначают ход коротких волокон глубокого слоя, охватывающих 2 смежных позвонка, и поверхностных, покрывающих 3–4 позвонка

Однако есть и те, кто утверждает, что имеется еще один, — третий слой, представляющий собой тонкую, состоящую из волокнистой ткани мембрану, находящуюся под глубоким слоем задней продольной связки [17, 18, 19]. О встречаемости данной структуры можно в какой-то мере судить по данным, приведенным в работе P. R. Loughenbury (2005), отметившего ее наличие у 6 из 18 исследованных им трупов [17]. Ширина данной мембраны, по данным L. L. Wiltse с соавт. (1993), соответствует ширине тела позвонка [18]. Она может полностью или частично присоединять глубокий слой задней продольной

связки к телу позвонка [19], а кроме того, присоединяться к ножкам дуг позвонков [17].

В отечественных литературных источниках обычно указывается, что задняя продольная связка, в отличие от передней, костеобразующими свойствами не обладает [5]. Однако случаи костеобразования в пределах задней продольной связки все же встречаются.

Возможно, данные, приведенные в работе Н. Honda (1983), изучавшего анатомо-морфологические особенности шейного отдела позвоночника ($n = 141$), смогут прояснить ситуацию. Этот автор выяснил, что надкостница, хорошо

определяемая на задней поверхности тел позвонков в первые две декады жизни, не исчезает, а становится малозаметной (т. е. без четкого разграничения с задней продольной связкой). И при окраске по Giemsa (не гематоксилин-эозином!) появляется возможность увидеть этот «спящий» камбиальный или, как еще назвал его Н. Honda (1983), «латентный» периостальный слой, представляющий собой тонкий слой активно пролиферирующих клеток [20]. И эти клетки, обладающие остеогенным потенциалом, могут при определенных условиях быть активизированы [13]. Как и в случае с патологическим костеобразованием под передней продольной связкой, так и в отношении задней продольной связки отмечено влияние на процесс патологического костеобразования некоторых системных гормонов, а также местных факторов роста, о которых уже было сказано выше [13–16]. Помимо их независимыми факторами риска развития указанной патологии считают сахарный диабет второго типа (через повышение синтеза коллагена и экспрессию ранних генов остеогенеза, индуцированных БМП-2 в клетках спинной связки) [21] и чрезмерное увеличение массы тела в возрастном периоде 20–40 лет [22].

Инцидентность патологического костеобразования в пределах задней продольной связки существенно различается по регионам: от 0,8–3,2 % в Азии (за исключением Японии) до 20 % среди субъектов старше 60 лет (по секционным данным) в Японии [23]. И хотя чаще всего описываются случаи шейной локализации, тем не менее данная патология может встречаться и на других уровнях. Более того, может выявляться и так называемая тандемная оссификация, представляющая собой сочетанное поражение различных групп связок соединяющих как тела позвонков, так и элементы заднего опорного комплекса [24, 25]. Причем наиболее клинически важным вариантом считается сочетанная оссификация задней продольной и желтых связок [24, 25]. Guo Jiong-jiong с соавт. (2009) предложил классификацию такого типа поражений [25]. Суть ее заключается в выделении семи типов: I — сочетанное поражение на уровне шейного отдела позвоночника; II — сочетанное поражение на уровне шейного и грудного отделов; III — сочетанное поражение на уровне шейного и поясничного отделов; IV — сочетанное поражение на уровне грудного отдела; V — сочетанное поражение на уровне поясничного отдела; VI — сочетанное поражение, например, на уровне более чем двух отделов и VII — прочие сочетания. Кроме того, авторы выделили симметричное (тип «а»), несимметричное (тип «b») и смешанное (тип «с») поражения. Применительно к пояснич-

ному отделу позвоночника статистика, характеризующая удельный вес различных вариантов тандемной оссификации, выглядит так: тип IIIb — 1,4 %; тип Va — 2,9 %; тип Vc — 2,9 %; тип VIb — 17,1 %; тип VIc — 11,4 % [25].

Иннервация передней и задней продольных связок. Иннервация передней продольной связки осуществляется от серых коммуникантных ветвей и поясничного симпатического ствола [3, 26–29]. К. Higuchi и Т. Sato в качестве центра несегментарной иннервации поясничного отдела позвоночника предлагают рассматривать уровень L1-L2 [29].

Задняя продольная связка, как, впрочем, и задние поверхности фиброзного кольца, иннервируется синувентральными нервами [3, 26–29]. Так что вроде бы есть основание предполагать, что воздействие на заднюю продольную связку сможет инициировать СБНС, тем более что есть публикации, подтверждающие это. Так, М. А. Falconer и соавт. (1948) отметили у некоторых пациентов (из числа тех, кому было проведено оперативное вмешательство под местной анестезией) эффект воспроизведения боли в нижней части спины при надавливании на заднюю продольную связку в области выпячивающегося диска [29]. В другом экспериментальном исследовании, проведенном Н. Е. Pedersen с соавт. (1956) на кошках, удалось вызвать спазм дорсальных мышц и мышц нижней конечности, а также изменения артериального давления и функции органов дыхания при раздражении задней продольной связки [30]. Однако приведенные факты не стоит переоценивать. И не стоит рассматривать заднюю продольную связку вне ее взаимосвязи, например, с фиброзным кольцом межпозвоночного диска или же с изменениями других структурных элементов позвоночного столба [1, 3, 4]. Кстати, это же вынужден был в свое время отметить и Н. Е. Pedersen с соавт. (1956) [30].

Выводы

При интерпретации данных лучевого исследования необходимо учитывать возрастные и расовые анатомо-морфологические особенности задней и передней продольных связок.

Диагностический поиск должен выстраиваться с учетом влияния ряда заболеваний на инцидентность и выраженность патологического окостенения в пределах передней и задней продольной связок (сахарного диабета второго типа, чрезмерного увеличения массы тела в возрастном периоде 20–40 лет, а также структурных изменений элементов позвоночного столба, создающих предпосылки для функциональной перегрузки позвоночно-двигательных сегментов).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Panjabi, M. M. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction / M. M. Panjabi // Eur. Spine J. — 2006. — Vol. 15. — P. 668–676.
2. Letter to the Editor concerning «A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction» (M. Panjabi) / R. Schleip [et al.] // Eur. Spine. J. — 2007. — Vol. 16, № 10. — P. 1733–1735.
3. Bogduk, N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh.: Churchill Livingstone, 2005. — P. 39–42.
4. Giles, G. F. Clinical anatomy and management of low back pain / L. G. F. Giles, K. P. Singer // Oxford.: Butterworth-Heinemann, 1997. — Vol. 1. — 411 с.
5. Жарков, П. Л. Поясничные боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — 143 с.
6. Синельников, П. Д. Атлас анатомии человека: учеб. пособие: в 4 т. / П. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. — 2-е изд., стер. — М.: Медицина, 1996. — Т. 1. — С. 163.
7. François, R. J. Ligament insertions into the human lumbar vertebral body / R. J. François // Acta. Anat. (Basel). — 1975. — Vol. 91, № 3. — P. 467–480.
8. Coventry, M. B. The intervertebral disc: its microscopic anatomy and pathology. Part I. Anatomy, development and physiology / M. B. Coventry, R. K. Ghormley, J. W. Kemohan // J. Joint Surg. — 1945. — Vol. 27. — P. 105–112.
9. Hanson, P. The difference in anatomy of the lumbar anterior longitudinal ligament in young African-Americans and Scandinavians / P. Hanson, S. P. Magnusson // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1998. — Vol. 79. — P. 1545–1548.
10. Forestier, J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine / J. Forestier, J. Rotes-Querol // Ann. Rheum. Dis. — 1950. — № 9. — P. 321–330.
11. Contribution of the anterior longitudinal ligament to ossification and growth of the vertebral body: an immunohistochemical study using the human fetal lumbar vertebrae / Z. W. Jin [et al.] // Surg. Radiol. Anat. — 2011. — Vol. 33, № 1. — P. 11–18.
12. Achondroplasia manifesting as enchondromatosis and ossification of the spinal ligaments: a case report / A. Al. Kaissi [et al.] // J. Med. Case Reports. — 2008. — Vol. 2. — P. 263–266.
13. Li, H. Hormones and growth factors in the pathogenesis of spinal ligament ossification / H. Li, L-Sh. Jiang, Li-Y. Dai // Eur. Spine J. — 2007. — Vol. 16. — P. 1075–1084.
14. Involvement of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament / H. Tanaka [et al.] // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — P. 1163–1168.
15. Lyons, K. M. Patterns of expression of murine Vgr-1 and BMP-2a RNA suggest that transforming growth factor-beta-like genes coordinately regulate aspects of embryonic development / K. M. Lyons, R. W. Pelton, B. L. Hogan // Genes. Dev. — 1989. — Vol. 3, № 11. — P. 1657–1668.
16. Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing / T. Nakase [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1994. — Vol. 9, № 5. — P. 651–659.
17. Loughenbury, P. R. The posterior longitudinal ligament and peridural (epidural) membrane / P. R. Loughenbury, Sh. Wadhvani, R. W. Soames // Clin. Anat. — 2005. — Vol. 19. — P. 487–492.
18. Relationship of the dura, Hofmann's ligaments, Batson's plexus, and a fibrovascular membrane lying on the posterior surface of the vertebral bodies and attaching to the deep layer of the posterior longitudinal ligament. An anatomical, radiologic, and clinical study / L. L. Wiltse [et al.] // Spine. — 1993. — Vol. 18, № 8. — P. 1030–1043.
19. Anatomical background of low back pain: variability and degeneration of the lumbar spinal canal and intervertebral disc / P. Van Roy [et al.] // Schmerz. — 2001. — Vol. 15, № 6. — P. 418–424.
20. Honda, H. Histopathological study of aging in the posterior portion of human cervical vertebral bodies and discs — especially on the early ossification of the posterior longitudinal ligament / H. Honda // J. Jpn. Orthop. Assoc. — 1983. — Vol. 57, № 12. — P. 1887–1893.
21. Li, H. High Glucose Potentiates Collagen Synthesis and Bone Morphogenetic Protein-2-Induced Early Osteoblast Gene Expression in Rat Spinal Ligament Cells / H. Li, Lei-S. Jiang, Li-Y. Dai // Endocrinology. — Vol. 151, № 1. — P. 63–74.
22. Kobashi, G. High Body Mass Index After Age 20 and Diabetes Mellitus Are Independent Risk Factors for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine in Japanese Subjects: A Case-Control Study in Multiple Hospitals / G. Kobashi // Spine. — 2004. — Vol. 29, Issue 9. — P. 1006–1010.
23. Ossification of the posterior longitudinal ligament in three geographically and genetically different populations of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies / C. Ramos-Remus [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57. — P. 429–433.
24. Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Lumbar Spine: A Case Series / O. Seiji [et al.] // Neurosurgery. — 2010. — Vol. 67, Issue 5. — P. 1311–1318.
25. Classification and management of the tandem ossification of the posterior longitudinal ligament and flaval ligament / J. Guo [et al.] // Chin. Med. J. — 2009. — Vol. 122, № 2. — P. 219–224.
26. Groen, G. The nerves and nerve plexuses of the human vertebral column / G. Groen, B. Baljet, J. Drukker // Am. J. Anat. — 1990. — Vol. 188. — P. 282–296.
27. Pedersen, H. E. The anatomy of lumbosacral posterior rami and meningeal branches of spinal nerves (sinu-vertebral nerves): with an experimental study of their function / H. E. Pedersen, C. F. J. Blunck, E. Gardner // J. Bone Joint Surg. — 1956. — Vol. 38A. — P. 377–391.
28. Bogduk, N. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs / N. Bogduk, W. Tynan, A. S. Wilson // J. Anat. — 1981. — Vol. 132 (Pt 1). — P. 39–56.
29. Higuchi, K. Anatomical study of lumbar spine innervations / K. Higuchi, T. Sato // Folia Morphol. — 2002. — Vol. 61, № 2. — P. 71–79.
30. Falconer, M. A. Observations on the cause and mechanism of symptom-production in sciatica and low-back pain / M. A. Falconer, M. McGeorge, A. C. Begg // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1948. — Vol. 11. — P. 13–26.

Поступила 01.09.2011

УДК 611.959:616-009.7-073.75

ЭКСПЕРТИЗА ПОДВДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ СВЯЗКИ ПРИ СИНДРОМЕ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: оценить (по данным литературы) диагностические возможности физикальных и лучевых методов, используемых для диагностики повреждений ППС.

Материал исследования: публикации, содержащие информацию о физикальных и лучевых методах диагностики повреждений ППС.

Результаты. Проведен сравнительный анализ диагностических критериев, используемых для диагностики патологии подвздошно-поясничной связки. Оценена роль клинико-неврологического обследования и методов визуализации в диагностическом алгоритме при патологии данной связки.

Заключение. Используемые для оценки состояния ППС физикальные и радиологические признаки не обеспечивают необходимый уровень надежности. Решение этой проблемы лежит на пути сопоставления результатов этих исследований с морфологическими данными.

Ключевые слова: подвздошно-поясничная связка, синдром боли в нижней части спины.

ASSESSMENT OF THE ILIOLUMBAR LIGAMENT IN LOW BACK PAIN

A. M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University

Aim of the research: to assess the diagnostic potential of physical, ultrasound and X-ray methods of the examinations used for the diagnosis of anterior longitudinal ligament injuries.

Material and methods: articles containing the information about physical, ultrasound and X-ray methods of the diagnosis of the anterior longitudinal ligament injuries.

Results. The comparative analysis of the diagnostic criteria for the anterior longitudinal ligament pathology has been performed. The role of clinical and neurological examination and different methods of visualization in the diagnostic algorithm in the pathology of anterior longitudinal ligament has been estimated.

Conclusion. The physical and radiological features used to evaluate the state of iliolumbar ligament do not provide high-reliable criteria. The solution of this problem lies in the comparison of the results of the given studies with the morphological data.

Key words: iliolumbar ligament, low back pain

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (СБНС) понимают боль, локализирующуюся ниже края реберной дуги и выше ягодичной складки [1]. К структурам, повреждение которых может стать причиной СБНС, относят фиброзные кольца, дугоотростчатые суставы, тораколумбальную фасцию и связки [1–9]. При этом удельный вес патологии связок в структуре возможных причин СБНС по некоторым данным (С. П. Миронов с соавт., 2001) находится на уровне 8,9 %, причем речь идет, прежде всего, о патологии подвздошно-поясничной связки (ППС) [6]. И в том, что повреждение данной связки действительно может инициировать СБНС, уверены многие авторы [2, 3, 6–9]. Другое дело, что каких-либо данных относительно распространенности повреждений этой структуры у пациентов с СБНС до сих пор нет. Во всяком случае в англоязычном сегменте PubMed такой информации не найдено. Как, впрочем, конкретных данных не найдено и в русскоязычных источниках.

Можно, конечно, попытаться, используя данные П. Л. Жаркова с соавт. (2001), определить распространенность поражений ППС у пациентов с СБНС (авторы выявили при глубокой пальпации болезненность в «зоне проекции ППС» у 4 из 1490 пациентов с СБНС) [8]. Но вряд ли эта информация, полученная при помощи не очень надежных физикальных методов, будет отражать реальное положение дел. Точно так же, как не будет в полной мере соответствовать действительности утверждение С. П. Миронова с соавт. (2001) и Г. М. Бурмаковой (2004) о том, что повреждения ППС встречаются довольно часто, или точнее — встречаются чаще, чем диагностируются [3, 6].

Очевидно, что такая неопределенность будет сохраняться до тех пор, пока критерии, используемые для диагностики патологических изменений ППС, не сочтут нужным оценить с

позиций доказательной медицины. В качестве же первого шага есть смысл получить представление о состоянии проблемы хотя бы по данным литературы.

Цель исследования

Оценить (по данным литературных источников) диагностические возможности физикальных и лучевых методов, используемых для диагностики повреждений ППС.

Материал исследования

Публикации, содержащие информацию о физикальных и лучевых методах диагностики повреждений ППС, обнаруженные в англоязычных ресурсах PubMed (U. S. National Library of Medicine), а также опубликованные в ряде рецензируемых русскоязычных изданий за период с 1982 по 2011 гг.

Результаты и обсуждение

Используемые в настоящее время диагностические алгоритмы обычно включают физикальные и лучевые методы диагностики повреждений ППС.

По поводу возможностей физикальных методов единого мнения нет: есть те, кто сомневается в надежности этих методов [4], и те, кто полагает, что повреждения ППС все же могут быть диагностированы при их помощи [3, 6, 9]. Обычно при физикальном обследовании ориентируются на следующие признаки: наличие характерных зон отраженных болей в паховую область и наружную поверхность бедра вплоть до уровня коленного сустава (с иррадиацией болей в паховую область в случае повреждения ППС в области прикрепления к поперечным отросткам позвонков и по наружной поверхности бедра — при повреждении в области дистального прикрепления) [3, 6]; наличие положительного провокационного теста (резкое усиление боли при приведении согнутого под прямым углом бедра и давлении по его оси) [3, 6, 9]; наличие положительного ротационного теста (появление боли в области пораженной под-

вздошно-поясничной связки при ротации таза) [3, 6, 9]; наличие пальпаторно определяемой болезненности в «зоне ППС» [3, 6, 8, 9].

В отношении возможностей последней методики (то есть пальпаторного исследования ППС) ясности меньше всего. С одной стороны, высказываются сомнения в достоверности информации, получаемой подобным образом [10], с другой же — приводятся данные, вроде бы подтверждающие целесообразность применения пальпаторного исследования [3, 6, 8].

Например, в работе С. П. Миронова с соавт. (2001) описывается такой признак, как наличие болезненности при пальпации в области поперечных отростков нижних поясничных позвонков, крыла подвздошной кости, а также верхней трети крестцово-подвздошного сочленения у пациентов с повреждением, как утверждают авторы, ППС [6]. В другой работе (П. Л. Жарков с соавт., 2001) также указывается на наличие болезненности при глубокой пальпации на участке между внутренней частью крыла подвздошной кости и позвоночником у ряда пациентов с СБНС, что также, по мнению авторов, позволяет предполагать патологию ППС [8]. На пальпаторное исследование ППС при СБНС, как на что-то само собой разумеющееся, указывает и Р. Врукнер с соавт. (2001) [9].

Но, к сожалению, те авторы, у кого надёжность методики не вызывает сомнений, не приводят каких-либо данных, позволяющих получить представление о чувствительности, специфичности и точности исследования, базируются, если разобраться, лишь на предположении, что ППС пальпации доступна [10]. Причем фактором, по сути предопределяющим возможность (или же невозможность) проведения пальпаторного исследования, является не что иное, как толщина мягких тканей (то есть подкожно-жировой клетчатки, тораколумбальной фасции, *m. erector spinae*, *m. multifidus*, *m. quadratus lumborum*) в зоне проекции ППС [2, 10]. Вариабельность данного параметра можно проиллюстрировать данными П. Л. Жаркова с соавт. (2001): 5,8–6,7 см на уровне LIV и 5,3–8,8 см — на уровне LV [8]. Получается, что разнообразие структур, составляющих слой мягких тканей и широкий разброс значений их толщины, не дают оснований с уверенностью относить локальную болезненность в указанной зоне лишь на счет ППС [10].

Предлагаемая, в случае неоднозначности вышеуказанных физикальных данных, диагностическая блокада также, как оказывается, не решает всех проблем, связанных с недостаточной специфичностью физикальных методов [2, 11]. Среди авторов научных работ есть те, кто считает, что эта манипуляция позволяет уточнить диагноз и, более того, уменьшить выра-

женность болевого синдрома [3, 12, 13]. Однако есть и те, кто, не отрицая терапевтического эффекта процедуры, все же сомневается в специфичности данного теста [2, 11].

Так, на первый взгляд, результаты применения диагностической блокады, приведенные в работе G. S. Hackett (1956) [12], позволяют полагать, что эта методика может быть использована в диагностике патологии ППС на основании эффекта уменьшения или даже исчезновения боли после инфильтрации раствором анестетика зоны расположения связки. Однако работа G. G. Hirschberg с соавт. (1979) [11] заставляет задуматься над обоснованностью такого предположения, особенно в случаях использования так называемого «слепого» способа введения в зону предполагаемого расположения ППС. Дело в том, что G. G. Hirschberg с соавт. (1979), осуществляя блокаду, под радиологическим контролем, обнаружил, что вводимый в зону ППС раствор распространяется вовсе не так, как предполагалось изначально, то есть в область связки, а иначе — вдоль гребня подвздошной кости [11].

А это означает, что диагностическая блокада, осуществляемая без радиологического контроля за точностью (или иначе — избирательностью) введения анестетика в ППС, никак не может претендовать на роль уточняющей диагностической манипуляции. И даже уменьшение болевого синдрома при введении анестетика в зону ППС вовсе не означает, что патология этой структуры является единственной причиной СБНС.

Впрочем, и в целом при СБНС диагностические инъекции, с точки зрения S. S. Vouajian (2007), помогают в формулировании определенного диагноза, не более чем в 70–80 % случаев (причем при радиологическом контроле) [14]. Поэтому приходится констатировать, что физикальные методы даже в сочетании с диагностической блокадой пока не в состоянии обеспечить необходимую точность диагностики.

Надежды, возлагавшиеся на новые технологии визуализации, также в полной мере себя не оправдали, причем как в целом при СБНС, так и при повреждениях ППС, в частности.

Многие исследователи отметили довольно слабую ассоциацию между проявлениями СБНС и данными лучевых исследований [1, 6, 8, 11, 15, 16]. Так, например, по сведениям П. Л. Жаркова с соавт. (2001), у 37 % обследованных ими пациентов с СБНС каких-либо изменений на рентгенограммах выявлено не было [8]. Что-то похожее отметили и другие авторы [1, 2, 11, 15, 16]. Разумеется, при этом речь идет, прежде всего, о возможностях традиционной рентгеноспондилографии, использование кото-

рой, судя по всему, выглядит оправданным только в тех случаях, когда необходимо выявить изменения позвоночного столба, потенциально способные привести к функциональной перегрузке ППС и, соответственно, к ее повреждению. А то, что такие изменения явление частое, отмечено, например, С. П. Мироновым с соавт. (2001) [6]. Что же касается визуализации самой ППС этим методом, то такая возможность появляется только в случае оссификации (как правило, вторичной) данной связки [17, 18].

Компьютерная томография (КТ) по сути решает те же задачи. Однако в отличие от традиционной рентгеноспондилографии данный метод все-таки позволяет (по некоторым данным в 83 %) визуализировать ППС благодаря наличию жировой клетчатки [19]. Хотя и эта возможность используется не столько для диагностики патологии самой ППС, сколько для обнаружения LV (благодаря высокой частоте отхождения от нее ППС) с целью последующего использования данного позвонка как ориентира при идентификации переходных позвонков [19].

В отличие от компьютерной магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет практически у всех пациентов визуализировать ППС в виде одиночного или двойного гипоинтенсивного тяжа на T1- и T2-взвешенных изображениях [20, 21, 22]. Однако этот метод при использовании только аксиальных и (или) сагиттальных срезов полного представления об анатомо-морфологических особенностях ППС не дает, изображение получается фрагментарным [20, 21, 22]. Поэтому приходится использовать 3D-режим и компьютерную реформацию для получения данных о пространственном положении ППС [22]. Впрочем, с практической точки зрения эти возможности МРТ пока мало что дают — по причине отсутствия каких-либо признаков, взаимосвязь которых с возникновением и динамикой СБНС не вызвала бы сомнений. Разумеется, в данном контексте речь не идет о повреждении ППС при переломах таза, когда МРТ реально может дать клинически важную информацию о наличии либо отсутствии повреждений этой структуры [23].

Определенные надежды возлагаются и на сонографию. Однако пока здесь больше неопределенности в связи с тем, что патологический сонографический паттерн ППС, описываемый рядом авторов, имеет слабую ассоциацию с проявлениями болевого синдрома. Так, например, такой признак, как утолщение связки до 2–2,4 мм при норме $1,61 \pm 0,17$ мм, описанный С.П. Мироновым (2003) [24], вряд ли сможет использоваться в практической работе, так как не учитывает, что ППС является структурой, состоящей из различных, переменных по количеству и форме частей. А это, есте-

ственно, приводит к разбросу показателей толщины связки в довольно широких пределах (от 1 до 7 мм) [5]. Хотя вполне возможно, что разница в величине этого показателя при замерах с одной и с другой стороны (при наличии, разумеется, соответствующей клиники) может оказаться диагностически значимой. Однако и это предположение нуждается в проверке.

Что же касается изменений, выявленных рядом авторов в зоне энтезов [3, 6, 24], то здесь также не все однозначно. Например, по данным С. П. Миронова (2003), при обследовании 11 пациентов (средний возраст 17,8 лет) с признаками, как пишет автор, «несостоятельности ППС» в области прикрепления связки к крылу подвздошной кости были выявлены изменения в виде разрыхления связочной структуры с анэхогенными (кистозными) полостями, кальцификатами и утолщением надкостницы крыла подвздошной кости. При этом похожие изменения в виде локального фиброза и кистозных полостей были обнаружены и у 7 (из 20) пациентов без клинических проявлений патологии ППС [23]. Получается, что перечисленные сонографические признаки, так же как и то, что С.П. Миронов (2003) обозначает как «усиленный фиброз» ткани ППС на «клинически значимой» стороне, даже у молодых пациентов не могут безоговорочно расцениваться как отображение патоморфологических изменений, инициирующих СБНС. Это не говоря уже о пациентах пятой или шестой декады жизни, когда данный эхо-паттерн может стать еще более неопределенным из-за появления очагов миксоидной (с пятой декады) и жировой дистрофии (с шестой декады жизни) [5].

Еще менее ясна ситуация с применением термографии при патологии ППС. По некоторым данным, метод позволяет визуализировать определенные изменения при повреждении ППС: в остром периоде — в виде зон повышенного теплоизлучения в зоне проекции связки с распространением на соседние участки (вследствие, как предполагается, нижнеквадрантного сенсорного ирритативного синдрома); в более поздние сроки (в случае развития дистрофических изменений) — в виде зон пониженного теплоизлучения. Причем и в том и в другом случае была отмечена наибольшая выраженность изменений в зоне дистального прикрепления ППС [3, 6, 25]. К сожалению, каких-либо иных публикаций, которые бы подтверждали приведенные выше данные, найти не удалось.

В целом же, по мнению большинства авторов, этот метод имеет невысокую прогностическую [15] и диагностическую ценность [15, 26, 25, 27] по причине невысокой специфичности [16, 25]. Этой же точки зрения придерживаются и специалисты American College of

Radiology (ACRa), позиция которых изложена в публикации Р. С. Davis с соавт. (2009) [16].

Диагностические возможности радионуклидной диагностики при патологии ППС в полной мере не изучены. Есть только единичные сообщения по данной теме [3, 6]. Так, утверждается, что свежие микротравмы ППС на скинтиграмме никаким образом не проявляются, однако при уже развившихся дистрофических изменениях определяются зоны гипофиксации радиофармпрепарата (^{99m}Tc -methylene diphosphonate, внутривенно в дозе 7 МБК/кг) в области поперечных отростков LIV и LV, а также в области крыла подвздошной кости [6]. Насколько этим данным можно доверять, пока не ясно. Но то, что изменения действительно следует ожидать в краниальной части tuberositas iliaca (ниже места прикрепления медиальной части квадратной мышцы поясницы) или в области медиальной части подвздошного гребня, сомнений не вызывает. Другое дело, что изменения в этой зоне могут быть следствием и других патологических состояний, не имеющих отношения к ППС [15, 16, 27, 28, 29].

Заключение

Таким образом, используемые для оценки состояния ППС физикальные и радиологические признаки не обеспечивают необходимый уровень надежности. И, судя по всему, решение этой проблемы лежит на пути сопоставления результатов этих исследований с морфологическими данными. На этом, кстати, обоснованно настаивал N. Bogduk (2005), предлагавший рассматривать те или иные структуры в качестве источника боли при СБНС только в том случае: 1) если они имеют иннервацию; 2) если они способны воспроизводить у здоровых добровольцев боль, подобную той, которая определяется клинически; 3) если существует вероятность их повреждения в результате воспалительного процесса или травмы; 4) если имеется возможность верификации возникших изменений надежными диагностическими методами [2, 4].

Есть основания считать, что именно такой подход позволит уменьшить и без того значительное количество случаев СБНС с невыясненной причиной болевого синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Deyo, R. A. Low Back Pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 363–370.
2. Bogduk, N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. // Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005. — P. 44–46, 194–196.
3. Бурмакова, Г. М. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета: дифференциальная диагностика / Г. М. Бурмакова // Вестник травматол. ортопед. — 2004. — № 1. — С. 84–92.
4. Bogduk, N. Medical Management of Acute and Chronic Low Back pain. An Evidence-Based Approach: Pain Research and Clinical Management / Edited by N. Bogduk, B. McGuirk // Amsterdam: Elsevier Science BV, 2002. — Vol. 13. — P. 127–138.
5. Юрковский, А. М. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевой диагностики / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 4. — С. 84–89.
6. Миронов, С. П. Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // Вестник травматол. ортопед. — 2001. — № 4. — С. 14–21.
7. Sims, J. A. The role of the iliolumbar ligament in low back pain / J. A. Sims, S. J. Moorman // Medical Hypotheses. — 1996. — Vol. 46, Issue 6. — P. 511–515.
8. Жарков, П. Л. «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — 143 с.
9. Brukner, P. Clinical Sports Medicine / P. Brukner, K. Khan. Sydney: The McGraw-Hill Companies Inc, 2001. — P. 362–374.
10. Palpation of the iliolumbar ligament / E. Kennedy [et al.] // N. Z. J. Physiother. — 2004. — Vol. 32, № 2. — P. 76–79.
11. Iliolumbar syndrome as a common cause of low-back pain: diagnosis and prognosis / G. G. Hirschberg, L. Froetscher, F. Naeim // Arch. Phys. Med. Rehab. — 1979. — Vol. 60, № 9. — P. 415–419.
12. Hackett, G. S. Referred Pain from Low Back Ligament Disability / G. S. Hackett // A.M.A. Arch. Surg. — 1956. — Vol. 73, № 5. — P. 878–883.
13. Naeim, F. Treatment of the Chronic Iliolumbar Syndrome by Infiltration of the Iliolumbar Ligament (Information) / F. Naeim, L. Froetscher, G. G. Hirschberg // West J. Med. — 1982. — Vol. 136. — P. 372–374.
14. Boyajian, S. S. Using Image-Guided Techniques for Chronic Low Back Pain / S. S. Boyajian // J. Am. Osteopath. Assoc. — 2007. — Vol. 107, № 11. — P. 53–59.
15. Diagnostic Imaging for Low Back Pain: Advice for High-Value Health Care from the American College of Physicians / R. Chou [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2011. — Vol. 154. — P. 181–189.
16. ACR Appropriateness Criteria on Low Back Pain / P. C. Davis [et al.] // J.A.C.R. — 2009. — Vol. 6, Issue 6. — P. 401–407.
17. Iliolumbar ligament ossification in undifferentiated seronegative spondyloarthritis / I. Olivieri, [et al.] // Clin. Rheumat. — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 212–214.
18. Jacobson, J. A. X-linked Hypophosphatemic Osteomalacia with Insufficiency Fracture / J. A. Jacobson, M. Kalume-Brigido // Radiology. — 2006. — Vol. 202, № 2. — P. 607–610.
19. CT axial imaging of the iliolumbar ligament and its significance on locating lumbosacral vertebral segments / K. C. Liu [et al.] // Chin. J. Orthop. Traumatol. — 2010. — Vol. 11. — P. 854–858.
20. Basadonna, P. T. Iliolumbar ligament insertions. In vivo anatomic study / P. T. Basadonna, D. Gasparini, V. Rucco // Spine. — 1996. — Vol. 15, Issue 21. — P. 2313–2316.
21. Rucco, V. Anatomy of the iliolumbar ligament: a review of its anatomy and a magnetic resonance study / V. Rucco, P. T. Basadonna, D. Gasparini // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 1996. — Vol. 75, № 6. — P. 451–455.
22. The Iliolumbar Ligament: Three-Dimensional Volume Imaging and Computer Reformatting by Magnetic Resonance: A Technical Note / J. Hartford [et al.] // Spine. — 2000. — Vol. 25, Issue 9. — P. 1098–1103.
23. Ligamentäre Ausheilungsergebnisse nach Beckenringfrakturen Typ C / J. Böhm [et al.] // Unfallchirurg. — 2010. — Vol. 113, № 9. — P. 734–740.
24. Миронов, С. П. Диагностические возможности сонографии при пояснично-крестцовых болях / С. П. Миронов // Вестник травматологии и ортопедии. — 2003. — № 1. — С. 24–30.
25. Миронов, С. П. применение компьютерной термографии в диагностике заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника у спортсменов и артистов балета / С. П. Миронов, А. И. Крупаткин, Г. М. Бурмакова // Вестник травматологии и ортопедии. — 2002. — № 3. — С. 31–35.
26. So, Y. T. The role of thermography in the evaluation of lumbosacral radiculopathy / Y. T. So, M. J. Aminoff, R. K. Olney // Neurology. — 1989. — Vol. 39, № 9. — P. 1154–1158.
27. Diagnostic Accuracy of Technologies Used in Low Back Pain Assessment: Thermography, Triaxial Dynamometry, Spinoscopy, and Clinical Examination / R. Leclaire [et al.] // Spine. — 1996. — Vol. 21, Issue 11. — P. 1325–1330.
28. Clinical Efficacy of SPECT Bone Imaging for Low Back Pain / B. Littenberg [et al.] // J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 36. — P. 1707–1713.
29. Ryan, P. J. Chronic lower back pain: comparison of bone SPECT with Radiography and CT / P. J. Ryan // Radiography. — 1992. — Vol. 182. — P. 849–854.
30. Single photon emission computed tomography (SPECT) for low back pain induced by extension with no root sign / C. T. Chung [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. — 2004. — Vol. 67, № 7. — P. 349–354.

Поступила 21.09.2011

УДК 572.543(476)

**ХАРАКТЕР МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ
МОЗГОВОГО ОТДЕЛА ГОЛОВЫ У РАЗНЫХ АНТРОПОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ
СОВРЕМЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛАРУСИ**

Н. Н. Помазанов

Институт истории Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

Динамика популяционных значений головного указателя, отражающего соотношение продольного и поперечного диаметров мозгового отдела головы у разных поколений современного населения Беларуси, имеет волнообразный характер: после повышения значения головного указателя происходит его понижение, что приводит к чередованию более и менее брахикефальных поколений. Межпоколенная динамика популяционных значений головного указателя у населения разных антропологических типов отличается видом волнообразной кривой, которая является отражением внутривнутрипопуляционных связей в ряду поколений.

Ключевые слова: головной указатель, фаза брахикефализации, фаза дебрахикефализации.

**NATURE OF MORPHOLOGICAL VARIABILITY
OF THE MEDULLAR PART OF HEAD IN DIFFERENT ANTHROPOLOGICAL TYPES
OF THE MODERN POPULATION OF BELARUS**

N. N. Pomazanov

Institute of History, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

The dynamics in the population values of head index, which reflects the correlation between the longitudinal and transversal diameters of the medullar part in different generations of the modern Byelorussian population, has an undulating nature: after the increase in the head index there is its reduction, which leads to the alternation of more and less brachycephalic generations. The intergenerational dynamics of the population values of the head index in the population with different anthropological types differs in the form of the undulating curve, which reflects the intrapopulation's relationships in the line of the generations.

Key words: head index, brachycephalization phase, debrachycephalization phase.

Введение

На протяжении II тысячелетия н.э. на территории Беларуси, согласно исследованиям И. И. Саливон, наблюдался процесс брахикефализации, имеющий направленный характер и продолжающийся до 80-х гг. XX в. [1]. На основании исследования школьников в северном (г. Полоцк) и южном (г. Пинск) регионах Беларуси в 1980-х и в начале 2000-х гг. белорусский антрополог И. И. Саливон впервые указала на проявление процесса дебрахикефализации у детей и подростков обоего пола в двух упомянутых регионах Беларуси [2].

Возникает вопрос: зафиксированная дебрахикефализация является началом направленного продолжительного во времени процесса или суть проявления периодически повторяющихся межпоколенных уменьшений популяционных значений головного указателя на фоне продолжающегося или стабилизирующегося процесса брахикефализации у населения Беларуси.

Цель исследования

Выявление особенностей межпоколенной изменчивости кефалометрических особенностей мозгового отдела головы у населения Беларуси. Для этого необходимо решить следующие задачи: 1. Выявить характер межпоко-

ленной изменчивости мозгового отдела головы у современного населения Беларуси с учетом его антропологического состава. 2. Определить особенности межполовых различий в динамике пропорций мозгового отдела головы у современного населения Беларуси.

Материалы и методы исследования

При решении задачи, связанной с территориальными особенностями морфологической изменчивости мозгового отдела головы, использовались данные И. И. Саливон по кефалометрии мозгового отдела белорусов разных поколений северного и южного регионов 1970–1980 гг. исследования [1], а также семнадцатилетних школьников из г. Полоцка и г. Пинска, собранные в 1980-х и в 2000-е гг. [2].

Для межпоколенного сравнения средних групповых значений головного указателя были взяты четыре условных поколения населения северного и южного регионов Беларуси. Они были представлены следующими возрастными когортами. Население северного региона (обоих полов) — I поколение: 60–64 и 65 лет и старше [1], II поколение: 40–44 и 45–49 лет [1], III и IV поколения представлены семнадцатилетними школьниками г. Полоцка 1980-х и 2000-х гг. исследования [2]. Среднегрупповые

значения головного указателя для I и II поколений были рассчитаны как суммарные средние близких возрастных когорт, составивших одно поколение [4]. Население южного региона (обоих полов) — I поколение: средний возраст 35 лет [3], II поколение: 40–44 и 45–49 лет [1], III и IV поколения, как и у населения северного региона Беларуси, представлены семнадцатилетними школьниками г. Пинска 1980-х и 2000-х гг. исследования [2]. Среднегрупповое значение головного указателя для II поколения было рассчитано как суммарная средняя близких возрастных когорт, составивших одно поколение [4].

Кефалометрические измерения проводились по общепринятой методике Р. Мартина [5]. Для выявления достоверных различий применялся критерий *t* (Стьюдента) [4].

Результаты и обсуждение

На территории Беларуси распространены два антропологических типа населения, выделяемых на основе канонического анализа комплекса морфологических признаков, связанных с особенностями лицевого и мозгового отделов

головы, а также пигментации тела [6]. Северобелорусский, или двинско-верхне-днепровский вариант (по В. В. Бунаку, 1956) относится к числу подтипов балтийского типа и имеет основные расовые признаки балтийского антропологического комплекса [3]. На территории Полесья распространен местный южнобелорусский, или северный антропологический вариант карпатско-днепровского типа (по В. В. Бунаку, 1956) [3]. Северобелорусский антропологический тип, к которому относится и население центральной Беларуси, менее брахикефальный, чем южнобелорусский тип [6]. Данный факт является расовым фундаментом, на котором основаны особенности изменчивости мозгового отдела головы современного населения Беларуси.

Как в северобелорусских, так и в южнобелорусских популяциях наблюдается волнообразный характер колебаний среднегрупповых значений головного указателя. Причем хорошо видны региональные особенности динамики значений головного указателя, связанные с различиями антропологического состава населения этих регионов (рисунок 1).

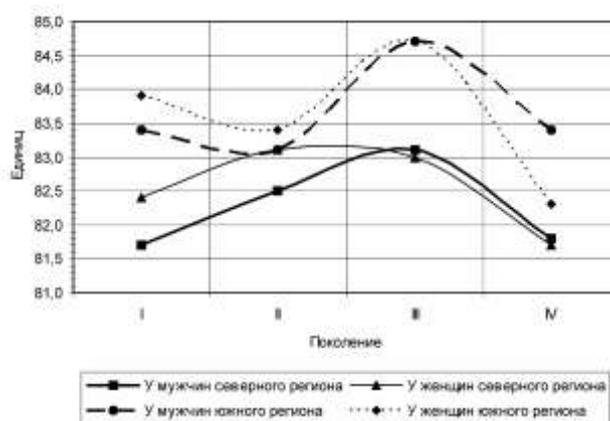


Рисунок 1 — Динамика среднегрупповых значений головного указателя у разных поколений северного и южного населения Беларуси

Диапазон среднегрупповых значений головного указателя у северобелорусской выборки находится в границах 81,7–83,1 единицы. Такие колебания характерны как для мужской, так и для женской частей популяций северного антропологического типа. Максимальная амплитуда колебаний среднегрупповых значений головного указателя между поколениями и у мужчин, и у женщин не превышает 1,3 единицы, минимальная у мужчин — 0,6 единицы, у женщин — 0,1 единицы; средняя амплитуда у мужчин равна 0,9 единицы, у женщин — 0,7 единицы.

Южнобелорусский антропологический тип имеет следующие статистические характеристики динамики значений используемого указателя. У мужчин диапазон колебаний среднегруппового значения головного указателя

находится в границах 83,1–84,7 единицы. Максимальная амплитуда межпоколенных значений головного указателя равна 1,6 единицы, минимальная — 0,3 единицы, средняя — 1,1 единицы. У женской части южнобелорусской популяции диапазон межпоколенных колебаний находится в границах 82,3–84,7 единицы. Максимальная амплитуда колебаний межпоколенных значений головного указателя равна 2,4 единицы, минимальная — 0,5 единицы, средняя величина межпоколенных различий у женщин равна 1,4 единицы.

В таблицах 1 и 2 для определения особенностей фазных колебаний формы мозгового отдела головы у населения Беларуси северного и южного антропологических типов приводятся статистические параметры уровня досто-

верности межпоколенных различий значений головного указателя.

Таблица 1 — Различия среднегрупповых значений головного указателя в ряду поколений белорусов северного антропологического типа

Поколения	У мужчин		У женщин		I	II	III	IV
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$				
I	82	81,7 ± 0,36	132	82,4 ± 0,32		P < 0,1	P < 0,05	P > 0,05
II	164	82,5 ± 0,28	189	83,1 ± 0,25	P < 0,1		P > 0,05	P > 0,05
III	102	83,1 ± 0,58	102	83,0 ± 0,34	P > 0,05	P > 0,05		P > 0,05
IV	65	81,8 ± 0,49	71	81,7 ± 0,51	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,05	

Примечание. Над диагональю (правая часть таблицы) отмечены межпоколенные различия у мужчин, под диагональю — у женщин. Полужирным шрифтом обозначены статистически достоверные различия.

Таблица 2 — Различия среднегрупповых значений головного указателя в ряду поколений белорусов южного антропологического типа

Поколения	У мужчин		У женщин		I	II	III	IV
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$				
I	783	83,4 ± 0,10	504	83,9 ± 0,20		P > 0,05	P < 0,000	P > 0,05
II	108	83,1 ± 0,33	110	83,4 ± 0,31	P > 0,05		P < 0,000	P > 0,05
III	102	84,7 ± 0,34	101	84,7 ± 0,31	P < 0,1	P < 0,005		P < 0,05
IV	51	83,4 ± 0,54	78	82,3 ± 0,46	P < 0,005	P < 0,05	P < 0,000	

Примечание. Среднегрупповое значение головного указателя поколения II представляет собой суммарную среднюю близких возрастных когорт; остальное примечание аналогично представленному в таблице 1.

То, что головной указатель у II поколения мужчин по сравнению с I имеет статистическую тенденцию к увеличению своего значения, а при всех прочих сравнениях отсутствие достоверных различий, за исключением I и III поколений, когда обнаружено достоверное увеличение значения головного указателя, указывает на определенный характер и фазные особенности изменчивости мозгового отдела головы. От I поколения ко II наблюдается тенденция к брахикефализации. Данный процесс к III поколению является уже статистически достоверным. Таким образом, динамика значений головного указателя у мужчин северного антропологического типа от I поколения к III является отражением фазы брахикефализации, после которой, скорее всего, началась обратная фаза — дебрахикефализации, еще не зафиксированная на статистически достоверном уровне.

У женщин северного антропологического типа наблюдается схожий характер динамики значений головного указателя. От I поколения ко II наблюдается тенденция к брахикефализации, по всей видимости, это завершение процесса. При сравнении значения головного указателя у II поколения по сравнению с III отмечается их схожесть. У IV поколения относительно III зафиксировано статистически достоверное уменьшение значения головного указателя, то есть переход в фазу дебрахикефализации. В итоге фазовая картина у четырех поколений женщин северного антропологического типа следующая: завершение фазы брахикефализации (с периодом стабилизации) — фаза дебрахикефализации.

Статистические данные, представленные в таблице 2, показывают, что как у мужчин, так и у женщин южного антропологического типа можно констатировать одинаковое чередование фаз межпоколенной изменчивости формы мозгового отдела головы. Последовательность фаз следующая: завершение фазы дебрахикефализации (период стабилизации) — фаза брахикефализации — фаза дебрахикефализации.

Анализ фазных особенностей межпоколенной изменчивости мозгового отдела головы у современного населения Беларуси разных антропологических типов показывает, что гипотезу о двухфазном характере изменчивости формы головы для населения Беларуси возможно следует скорректировать с учетом наличия периода стабилизации. По всей видимости, этот период является лишь окончанием предшествующей фазы. Более точный ответ требует наличия статистических данных о форме мозгового отдела головы выборок не меньше, чем из десяти поколений населения всей Беларуси или отдельного региона.

Заключение

Брахикефальность населения Беларуси является морфологической основой для проявления особенностей изменчивости мозгового отдела головы.

В популяциях поддерживается определенный баланс, оптимум гармонических сочетаний фенотипических особенностей морфологических структур черепа. Фазовые колебания «брахикефализация — дебрахикефализация» являются ответами, устраняющими резкие отклонения значений головного указателя и приводящими к установлению более нейтральной и

гармоничной формы головы (черепа) в популяциях человека [7]. При этом фазовые колебания могут не иметь резко сменяющегося характера, а переход от фазы брахикефализации к фазе дебрахикефализации в этом случае проходит через промежуточный период стабилизации, который, по всей видимости, является плавным окончанием одной из двух основных фаз.

Женщины более брахикефальны, чем мужчины из той же популяции. Это определяет межполовые особенности фазовых колебаний «брахикефализация — дебрахикефализация».

Население Беларуси состоит из двух антропологических типов: северного и южного. Специфика антропологического состава населения объясняет региональные особенности морфологической изменчивости мозгового отдела головы.

Для южнобелорусской популяции вследствие большей брахикефальности населения характер изменчивости является более волнообразным, с более четким чередованием фаз брахикефализации и дебрахикефализации, тогда как у популяции северобелорусского антропологического типа фаза брахикефализации может продолжаться на протяжении нескольких поколений.

Таким образом, автор постарался уточнить для современного населения Беларуси выявленную В. В. Бунаком [7] гипотетическую закономерность о двухфазном характере изменчивости мозгового отдела головы в популяциях человека.

Исходя из вышеприведенного анализа, можно сформулировать некоторые принципы изменчивости мозгового отдела головы у населения на территории Беларуси.

1. Основной (волнообразный) принцип

Межпоколенная изменчивость мозгового отдела головы имеет волнообразный характер: после повышения среднегруппового значения головного указателя в следующем (или последующих) поколениях происходит его пониже-

ние («возвратная» дебрахикефализация) и т. д. Таким образом, наблюдается чередование более и менее брахикефальных поколений.

2. Принцип межполовых особенностей изменчивости

У женщин раньше, чем у мужчин достигается верхняя граница среднегрупповых значений брахикефальности, поэтому у них раньше начинается «возвратная» дебрахикефализация.

3. Региональный (расово-экологический) принцип изменчивости

В южной части Беларуси дебрахикефализация у населения начинается раньше, чем у населения в северной ее части. Южный антропологический тип, будучи брахикефальнее северного, раньше достигает верхней границы среднегрупповых значений брахикефальности. В этой связи у южного населения раньше начинается «возвратная» дебрахикефализация, чем у северного.

Если первые два принципа могут быть универсальными для любого брахикефального населения, то третий принцип является специфическим для Беларуси в силу особенностей антропологического состава.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саливон, I. I. Фізичны тып беларусаў: Узростава, тыпа лагічная і экалагічная зменлівасць / I. I. Салівон. — Минск: Навука і тэхніка, 1994. — 239 с.
2. Саливон, И. И. Процесс формирования пропорций мозгового отдела черепа у школьников Беларуси в начале 1980-х и 2000-х гг. / И. И. Саливон // Актуальные вопросы антропологии: сборник научных трудов — Минск: Право и экономика, 2008. — Вып. 3. — С. 19–30.
3. Бунак, В. В. Антропологические исследования в южной Белоруссии / В. В. Бунак // Тр. Ин-та этнографии им. Н. Н. Миклухо-Маклая. Новая серия, т. XXXIII. Антропологический сборник. — М., 1956. — Вып. 1. — С. 3–36.
4. Рокицкий, П. Ф. Введение в статистическую генетику / П. Ф. Рокицкий. — Минск: Выш. шк., 1978. — 448 с.
5. Martin, R. Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung / R. Martin. — Jena, 1928. — Bd 1–3.
6. Восточные славяне. Антропология и этническая история. — М.: Научный Мир, 1999. — 336 с.
7. Бунак, В. В. Об эволюции формы черепа / В. В. Бунак // Вопр. антропологии. — 1968. — Вып. 30. — С. 3–16.

Поступила 01.09.2011

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК547.112.824:541.69

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АГЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ С БЫЧЬИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Ю. В. Корноушенко, В. А. Игнатенко, П. А. Авдеев, Л. А. Евтухова

Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины
Гомельский государственный медицинский университет

В данной работе обобщены результаты проведенных модельных экспериментов в рамках работы, описанной в научной статье «Флуоресцентные исследования конформационных изменений альбумина под действием пероксинитрита в растворе». Данная статья является основой при изучении характера влияния пероксинитрита на конформационные изменения сывороточного альбумина.

Учитывая относительную стабильность пероксинитрита, необходимо допустить влияние на конформацию сывороточного альбумина продуктов распада пероксинитрита, чтобы отделить истинное действие пероксинитрита от продуктов его распада на сывороточный альбумин.

В данной работе изучали действие на бычий сывороточный альбумин таких низкомолекулярных соединений, как нитрит натрия, пероксид водорода, сульфат меди (II), гидроксильный радикал.

Ключевые слова: бычий сывороточный альбумин (БСА), зонд (N-фенил-1-амино-8-сульфонафталин) АНС, флуоресцентная спектроскопия, гидроксильный радикал, конформация, нитрит натрия, сульфат меди (II).

INTERACTION BETWEEN SOME LOW-MOLECULAR AGENTS WITH DIFFERENT CHEMICAL STRUCTURE AND BOVINE SERUM ALBUMIN

Yu. V. Kornoushenko, V. A. Ignatenko, P. A. Avdeev, L. A. Evtukhova

**Gomel State University named after F. Skorina
Gomel State Medical University**

The present article summarizes the results of the performed model experiments within the scope of another research, described in the paper: «Fluorescence studies of the conformational changes of albumin under the influence of peroxy nitrite in solution». Thus the article provides a framework to study the nature of the influence of peroxy nitrite on the conformational changes of serum albumin.

Taking into account the relative stability of peroxy nitrite, it is necessary to allow the effect of decay products of peroxy nitrite on the conformation of serum albumin to separate the true effect of peroxy nitrite from its decay products on the serum albumin.

In this paper we studied the effect of low molecular weight compounds such as sodium nitrite, hydrogen peroxide, copper sulfate (II), hydroxyl radical on bovine serum albumin.

Key words: bovine serum albumin (BSA), ANS probe, fluorescence spectroscopy, hydroxyl radical, conformation, sodium nitrite, copper sulfate (II).

Введение

Интерес к исследованию альбумина, наблюдаемый в последние 50 лет, связан с открытием все новых его функций в организме. Уже один показатель содержания его в крови (60 % от всех белков плазмы) свидетельствует о ключевом значении альбумина для выполнения кровью своих функций. С другой стороны, его распространенность в различных физиологических жидкостях (интерстициальной, лимфе), а также различных тканях показывает большую важность именно этого белка для организма по сравнению с другими.

Для подтверждения таких выводов надо обратиться к строению альбумина. В 70–80-х гг. прошлого века была расшифрована аминокислотная последовательность и в целом пространственная структура сывороточного альбумина. Оказалось, что его уникальное строение позволяет связывать различные по своей химической природе вещества (альдегиды, алканы, жирные кислоты, металлы постоянной и переменной валентности, различные низкомолекулярные вещества, обладающие как гидрофобными, так и гидрофильными свойствами) и переносить их в крови. Таким образом, ключевая функция альбумина — транспортная. Позже было выяснено участие альбумина в антиокислительных процессах, в поддержании онкотического давления плазмы и даже в направленной локомоции нейтрофилов в очаги воспаления и т. д. [1].

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что значение альбумина в поддержании гомеостаза огромно. Однако известно, что при

связывании альбумина с различными лигандами его конформация определенным образом изменяется и это может отразиться на его связывании с другими лигандами. Флуоресцентным методом можно зарегистрировать многие тонкие конформационные изменения альбумина, что дает возможность судить о качественном состоянии белка, а по качеству структуры альбумина можно оценить и степень патологического состояния организма.

Как известно основными компонентами лабораторного синтеза пероксинитрита (*in vitro*) являются нитрит-анионы и пероксид водорода. Реакцию проводят в кислой среде.

In vivo пероксинитрит образуется при быстрой рекомбинации монооксида азота (продукта ферментативного окисления L-аргинина) и надпероксид-аниона $O_2^{\cdot-}$ — обычного продукта клеточного аэробного метаболизма [1].

Перечислим основные характеристики и физиологическую роль низкомолекулярных агентов (нитриты, пероксид водорода, гидроксильные радикалы, ионы двухвалентной меди), взаимодействие которых с бычьим сывороточным альбумином стало предметом исследования данной работы.

Нитриты. Нитраты считаются одними из самых опасных химических соединений, так как способны вызвать серьезные нарушения в организме человека. Нитраты присутствуют в питьевой воде, во многих удобрениях, которые активно используют в сельском хозяйстве для повы-

шения урожайности культур. По этой причине нитраты в овощах и фруктах часто содержатся в значительной концентрации. Попадая с пищей в организм человека, нитраты в больших количествах способны вызывать отравления, различные расстройства и хронические заболевания [2].

Сами по себе нитраты для людей не ядовиты, но в организме они превращаются в нитриты, которые и оказывают пагубный эффект. Под действием фермента нитратредуктазы нитраты восстанавливаются до нитритов, которые вступают во взаимодействие с гемоглобином крови, что приводит к окислению в нем двухвалентного железа в трехвалентное. В итоге образуется метгемоглобин, который не переносит кислород. Таким образом, происходит нарушение нормального дыхания клеток. Происходит накопление холестерина, молочной кислоты, значительно снижается количество белка.

Нитриты являются мутагенами, дезаминирующими азотистые основания ДНК, а в кислой среде желудка млекопитающих нитриты и аминокислоты дают нитрозосоединения — супермутагены [3].

Пероксид водорода. Является клеточным метаболитом и относится к группе веществ с названием «активные метаболиты кислорода» (АМК). Некоторые ферменты, например, глюкозооксидаза образуют в ходе окислительно-восстановительной реакции пероксид водорода, который может играть защитную роль в качестве бактерицидного агента. В клетках млекопитающих нет ферментов, которые бы восстанавливали кислород до перекиси водорода. Однако несколько ферментных систем (ксантинооксидаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, циклоксигеназа и др.) продуцируют супероксид, который спонтанно или под действием супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода.

Перекись водорода играет важную роль в обеспечении функциональных свойств биомембран, клеточном делении, энергетических процессах и т. д. [4].

Необходимость исследования влияния нитритов и пероксида водорода на сывороточный альбумин вытекает из того, что данные соединения являются главными компонентами, из которых *in vitro* синтезируется пероксинитрит.

Ионы двухвалентной меди в кислой среде облегчают процесс олигомеризации молекул сывороточного альбумина с образованием димерных, три- и тетрамерных форм. Наиболее вероятный путь димеризации заключается в формировании дисульфидных мостов в результате окисления SH-групп меркаптоальбумина [5].

Зная флуоресцентные характеристики олигомеров сывороточного альбумина, можно оценить данным методом влияние пероксинитрита на олигомерное состояние альбумина.

С другой стороны, при взаимодействии ионов двухвалентной меди с пероксидом водо-

рода образуются гидроксильные радикалы, которые разрушающе действуют на нативную структуру большинства белков [6]. Исследование влияния гидроксильных радикалов является модельным экспериментом, необходимым при изучении действия данного типа радикалов как одного из активных начал, образующихся при распаде пероксинитрита.

Цель работы

Проведение модельных экспериментов по взаимодействию сывороточного альбумина с компонентами синтеза пероксинитрита и некоторыми другими низкомолекулярными агентами, с последующими их интерпретацией и изучением полученных результатов.

Материалы и методы

Объектом исследования является бычий сывороточный альбумин фирмы «Sigma-Aldrich».

Предметом исследования стало изучение взаимодействия компонентов лабораторного синтеза пероксинитрита и некоторых других низкомолекулярных соединений с бычьим сывороточным альбумином.

Флуоресценцию растворов альбумина исследовали на спектрофлуориметре марки Cary Eclipse.

Концентрацию БСА для экспериментов взяли равной 10^{-5} моль/л или 0,66 г/л. Она является оптимальной, то есть флуоресценция белка связана прямопропорциональной зависимостью с концентрацией. Для нахождения данной концентрации строили калибровочный график зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации белка. На графике нашли отрезок, характеризующийся прямой пропорциональной зависимостью, и поделив его пополам, получили значение оптимальной концентрации альбумина.

Собственную флуоресценцию, обусловленную в основном триптофанилами, определяли на спектрофлуориметре при длинах волн возбуждения 280 и 290 нм, а эмиссию измеряли при длине волны 350 нм.

Помимо собственной флуоресценции белка исследовали зондовую флуоресценцию. В качестве зонда использовали N-фенил-1-амино-8-сульфонафталин (АНС). Количество зонда, необходимое для реакции с альбумином, рассчитывали, исходя из того, что количество центров на альбумине для АНС равно 5–6. Поэтому концентрацию зонда для эксперимента взяли равной 6×10^{-5} моль/л.

Зондовую флуоресценцию определяли на спектрофлуориметре при длине волны возбуждения 320 нм, а эмиссию измеряли при длине волны 450 нм. В качестве зонда использовали N-фенил-1-амино-8-сульфонафталин (АНС).

Ход проведения исследования складывался из нескольких этапов:

1. Влияние нитрита натрия в различных концентрациях на БСА. Растворы сывороточного альбумина концентрацией 10^{-5} М получали в буфере Na_2HPO_4 с $\text{pH} = 7,68$, близкой к физиологическому значению pH крови. Также, в качестве модельного эксперимента готовили водный раствор БСА. В две пробирки с сывороточным альбумином, приготовленным в воде и в буфере, добавляли различные концентрации нитрита натрия (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} моль/л). На спектрофлуориметре регистрировали значения спектров собственной и зондовой флуоресценции.

2. Влияние пероксида водорода в различных концентрациях на БСА. Методика проведения эксперимента была аналогична методике, описанной в первом пункте, за исключением концентраций пероксида водорода: 0,018; 0,036; 0,072; 0,14; 0,28; 0,56 мМоль/л.

3. Изучение влияния гидроксильных радикалов на сывороточный альбумин в присутствии 70 % этилового спирта и в его отсутствии. Свободные радикалы получали по реакции Вейсса-Габера путем добавления к CuSO_4 пероксида водорода. Концентрации пероксида водорода и сульфата меди (II) были равны 10^{-5} моль/л. В пять пробирок с сывороточным альбумином добавляли смесь CuSO_4 и H_2O_2 , причем в каждой последующей пробирке количество смеси, а следовательно, и количество радикалов увеличивали в арифметической прогрессии. Регистрировали значение собственной

и зондовой флуоресценции. Затем брали еще 5 пробирок, проводили аналогичные операции, только перед внесением смеси CuSO_4 и H_2O_2 добавляли в раствор БСА 20 мкл 70 % этилового спирта.

4. Влияние ионов тяжелых металлов на примере ионов двухвалентной меди на конформацию бычьего сывороточного альбумина. Готовили водные растворы: бычьего сывороточного альбумина (БСА) (10^{-5} моль/л), сульфата меди (II) (10^{-4} – 10^{-15} моль/л). Также был приготовлен спиртовой раствор флуоресцентного зонда N-фенил-1-амино-8-сульфонафталина (АНС) (6×10^{-5} моль/л).

Методика данного этапа состояла из 4 подэтапов:

а) титрование зондом центров посадки для АНС на бычьем сывороточном альбумине (нахождение оптимальной концентрации БСА);

б) действие ионов меди (II) в концентрациях 10^{-5} – 10^{-15} моль/л на собственную флуоресценцию БСА;

в) влияние различных концентраций меди (II) на зондовую флуоресценцию альбумина;

г) воздействие различных концентраций АНС и меди на БСА.

Результаты и их обсуждение

1. В результате проведения экспериментов по влиянию различных концентраций нитрита натрия на конформацию сывороточного альбумина были получены результаты, отраженные на рисунках 1–4.

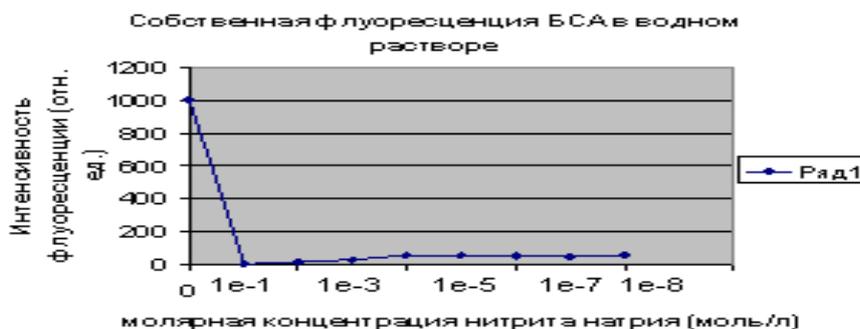


Рисунок 1 — Значения максимумов интенсивности собственной флуоресценции БСА при действии на него различных концентраций нитрита натрия, в водном растворе



Рисунок 2 — Значения максимумов интенсивности собственной флуоресценции БСА

при действии на него различных концентраций нитрита натрия, в фосфатном буфере



Рисунок 3 — Значения максимумов интенсивности зондовой флуоресценции БСА при действии на него различных концентраций нитрита натрия, в водном растворе



Рисунок 4 — Значения максимумов интенсивности зондовой флуоресценции БСА при действии на него различных концентраций нитрита натрия, в фосфатном буфере

Общее сходство всех графиков — это падение интенсивности собственной и зондовой флуоресценции при концентрации нитрита натрия 10^{-1} моль/л, затем при снижении концентрации соли интенсивность флуоресценции возрастает. Данный факт может быть обусловлен либо процессами тушения, либо процессами, приводящими к конформационным изменениям в белке под действием нитрита натрия. В пользу последнего предположения свидетельствует факт о сдвиге спектров собственной флуоресценции, причем в короткую сторону. Коротковолновый сдвиг может говорить о погружении поверхностного триптофанила БСА внутрь глобулы, следовательно, происходит изменение конформации белка. Интересной особенностью является одинаковый характер хода кривых, но при этом с разнящимися значениями интенсивности флуоресценции. Различия в значениях интенсивности обусловлены рН-средой, в которой находится БСА. Так, в водной среде значение интенсивности как зондовой, так и собственной флуоресценции (рисунки 1, 3) ниже таковой в фосфатном буфере (рисунки 2, 4). Данный факт может объясняться наличием большего количества структурированной воды в фосфатном буфере, что намного снижает процессы тушения триптофановой флуоресценции молекулами воды. Снижение зондовой флуоресценции при до-

бавлении нитрита натрия может свидетельствовать о взаимодействии нитрит-ионов либо продуктов диспропорционирования азотистой кислоты с центрами посадки для зонда. В доказательство данного предположения был проведен эксперимент по влиянию нитрита натрия на флуоресценцию зонда АНС, свободной от белка. В результате интенсивность флуоресценции не изменялась, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия зонда с нитритом натрия.

В ходе эксперимента по влиянию нитрита натрия на конформацию БСА и анализа данных можно сделать вывод, что нитрит натрия влияет на конформационное состояние белковой глобулы, приводя его к перестройкам.

Предполагается, что изменение конформации БСА происходит не только за счет действия самих нитритов-ионов на белковую глобулу, но и опосредованно — через продукты его диспропорционирования: NO и NO^3 .

Также предполагается, что нитрит натрия химически взаимодействует за центры связывания с зондом, что может уменьшать лиганд связывающую способность БСА.

2. В результате проведения экспериментов по изучению влиянию различных концентраций пероксида водорода на БСА были получены результаты, отраженные на рисунке 5.

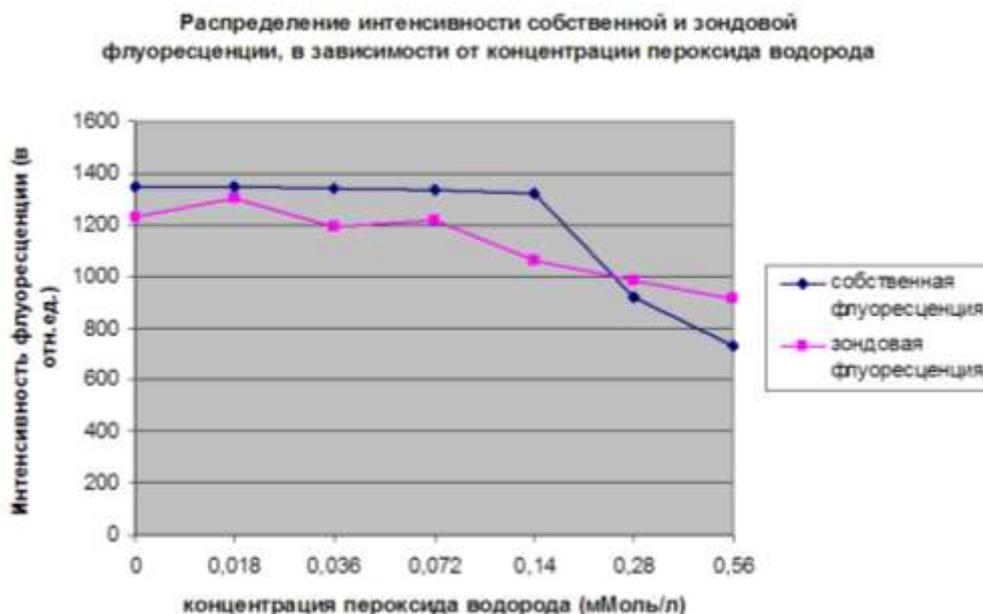


Рисунок 5 — Значения максимумов интенсивности собственной и зондовой флуоресценции при действии различных концентраций пероксида водорода на сывороточный альбумин

Как видно на рисунке 5, при концентрации пероксида водорода, равной концентрации БСА, интенсивность собственной флуоресценции снижается почти незаметно, что говорит о слабом воздействии перекиси (в данной концентрации) на состояние триптофанила в белке, а следовательно, и на конформацию альбумина в целом. При увеличении концентрации перекиси водорода в 10 раз происходит значительное падение интенсивности собственной флуоресценции. Это может свидетельствовать об изменении конформации БСА. Значения интенсивности зондовой флуоресценции изменяются более резко и также с увеличением концентрации снижаются. Данный факт может указывать на возможность взаимодействия перекиси с зондом АНС либо с центрами его посадки.

3. Результаты эксперимента о влиянии свободных радикалов на БСА представлены на рисунке 6.

На рисунке 6 видно, что последовательное увеличение концентрации сульфата меди (II) и пероксида водорода автоматически увеличивает концентрацию гидроксильных свободных радикалов в растворе БСА. В результате происходит разрушение нативной структуры БСА, что отражается на значениях собственной и зондовой флуоресценции. По зондовой флуоресценции можно судить о разрушении центров посадки для АНС либо самой молекулы АНС, в результате чего значение интенсивности зондовой флуоресценции значительно снижается.

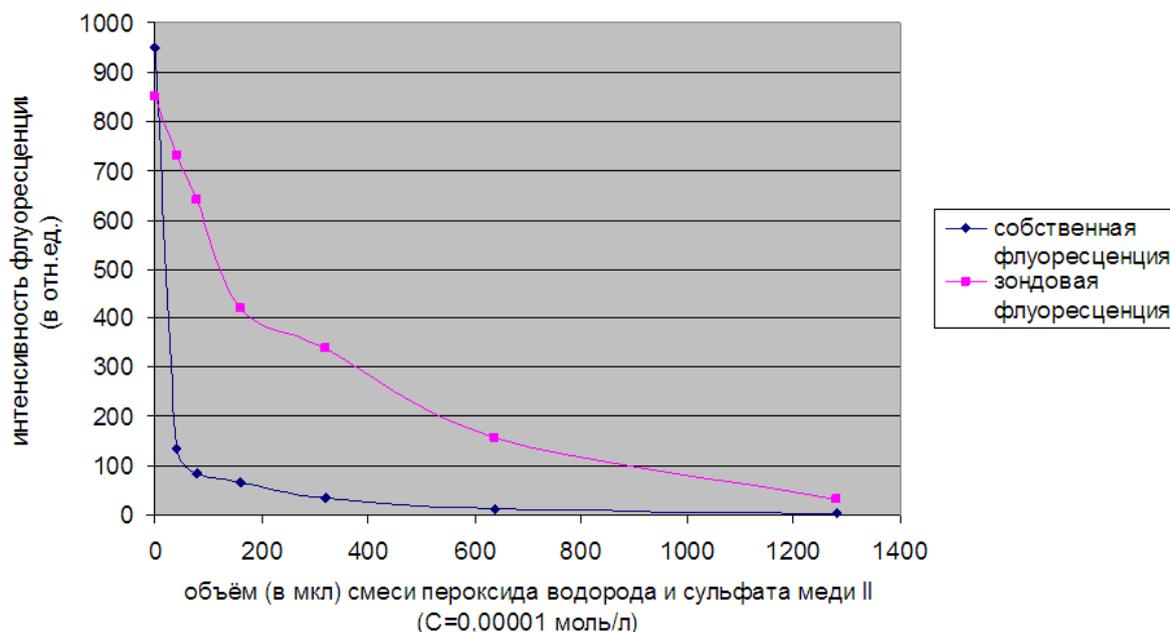


Рисунок 6 — Значения максимумов интенсивности собственной и зондовой флуоресценции при сочетанном влиянии пероксида водорода и сульфата меди (II) на БСА

При добавлении к 10^{-5} моль/л БСА 20 мг CuSO_4 и 20 мкл H_2O_2 , а также 20 мкл этилового спирта 70 % было замечено, что интенсивность собственной флуоресценции снижается значительно при добавлении 70 % спирта. На основании этого было сделано заключение, что 70 % спирт усиливает разрушающее действие свободных радикалов.

Концентрацию этилового спирта разбавили до 15 % и вновь добавили к БСА, при этом интенсивность флуоресценции не падала. При добавлении к данной смеси CuSO_4 интенсивность флуоресценции значительно снизилась. Для образования свободных радикалов в исходную смесь добавили 20 мкл H_2O_2 , в результате чего интенсивность флуоресценции незначительно снизилась. Предположили, что причина падения интенсивности происходит из-за сульфата меди (II), либо из-за процессов тушения, либо из-за создания совместного эффекта при определенном взаимодействии CuSO_4 и этилового спирта, зависящим от соотношения их концентраций.

Разбавили CuSO_4 в концентрации 10^{-5} моль/л до концентрации 10^{-8} моль/л, то есть в 100 раз. Затем полученный раствор добавили к БСА,

при этом интенсивность флуоресценции не снизилась. Прибавили к смеси 20 мкл 15 % спирта — ИФ практически не снизилась. Когда прибавили к смеси еще и 20 мкл H_2O_2 , то флуоресценция значительно снижалась.

При смешивании компонентов в количествах: 20 мкл этилового спирта + 10^{-5} моль/л БСА + 20 мкл CuSO_4 (10^{-8} моль/л) + 40 мкл H_2O_2 (10^{-5} моль/л) интенсивность собственной флуоресценции практически не снижалась. Этот факт указывает на то, что было найдено соотношение концентрации БСА, этилового спирта, сульфата меди (II) и пероксида водорода, при котором этиловый спирт был перехватчиком свободных радикалов.

Таким образом, этиловый спирт в невысоких концентрациях способен связывать свободные гидроксильные радикалы, предохраняя альбумин от повреждения радикалами.

4. Результаты исследования о влиянии ионов тяжелых металлов, на примере ионов меди (II), на конформацию бычьего сывороточного альбумина представлены на рисунках 7–10.



Рисунок 7 — Значения максимумов интенсивности зондовой флуоресценции при титровании БСА зондом АНС

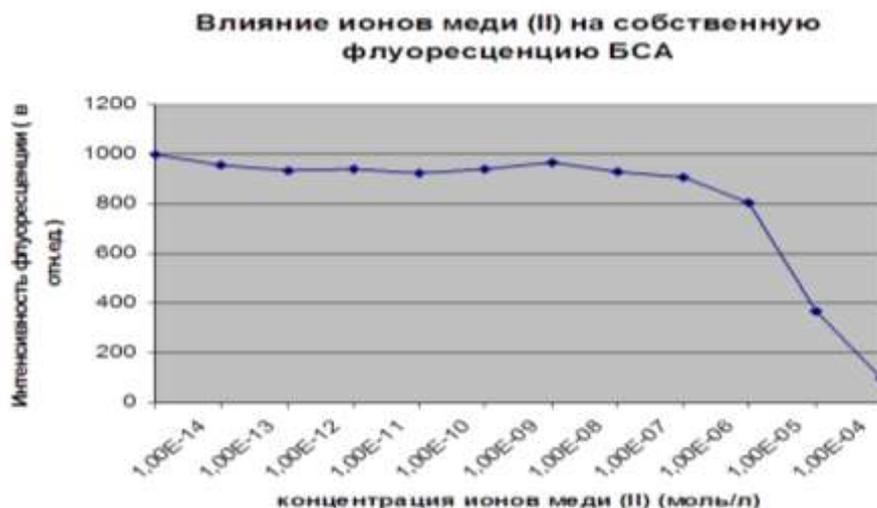


Рисунок 8 — Значения максимумов интенсивности собственной флуоресценции белка при влиянии на него ионов меди (II)

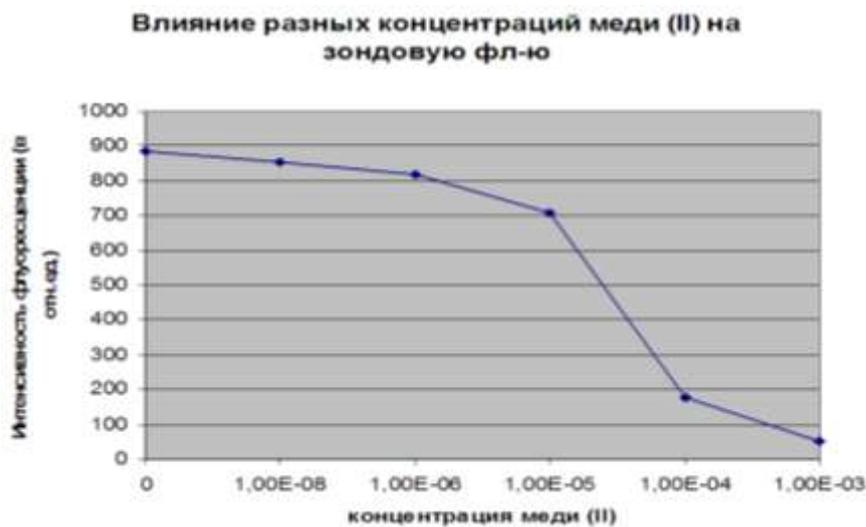


Рисунок 9 — Значения максимумов интенсивности зондовой флуоресценции белка при влиянии на него ионов меди (II)

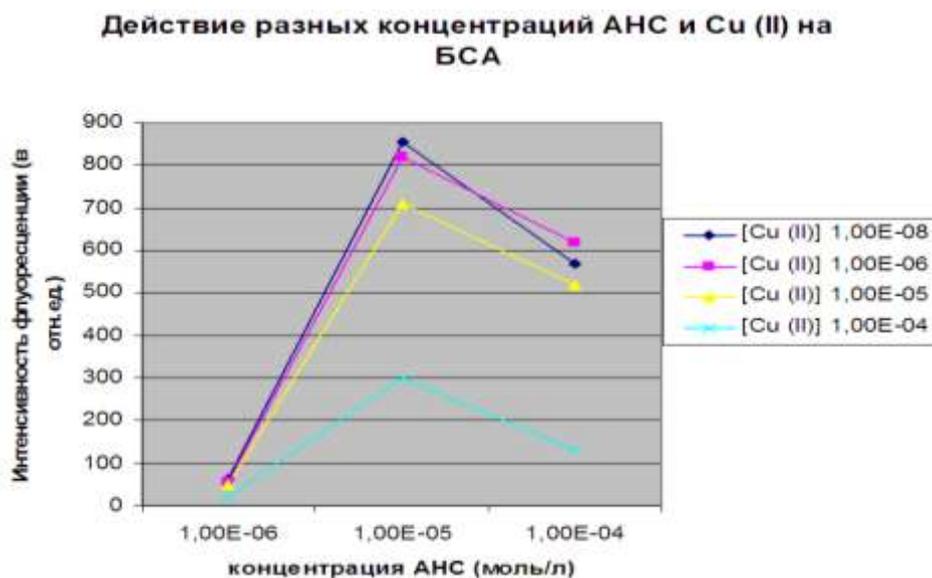


Рисунок 10 — Значения максимумов интенсивности зондовой флуоресценции при действии разных концентраций АНС и Cu (II) на БСА

Из представленных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Был оттитрован БСА зондом АНС. Концентрация зонда в наивысшей точке интенсивности флуоресценции составила 80 мкМоль/л.

2. При концентрации Cu (II) 10^{-7} Моль/л и последующем увеличении концентрации меди (II) происходит заметное падение интенсивности флуоресценции.

3. Взаимного эффекта от действия Cu (II) и АНС не было выявлено.

4. С увеличением концентрации Cu (II) предполагается увеличение степени олигомеризации БСА, при этом лиганд образующая способность альбумина падает

Заключение

В ходе эксперимента по влиянию нитрита натрия на конформацию БСА и анализа данных можно сделать вывод, что нитрит натрия влияет на конформационное состояние белковой глобулы, приводя его к перестройкам.

Предполагается, что изменение конформации БСА происходит не только за счет действия самих нитритов-ионов на белковую глобулу, но и опосредованно — через продукты его диспропорционирования: NO и NO_2^- .

Также предполагается, что нитрит натрия химически взаимодействует за центры связывания с зондом, что может уменьшать лиганд связывающую способность БСА.

Предполагается, что пероксид водорода вносит значительный вклад в процесс тушения флуоресценции.

Действие свободных радикалов на сывороточный альбумин ведет к разрушению нативной структуры альбумина, а также вносит зна-

чительный вклад в уменьшение интенсивности флуоресценции вследствие разрушения микроокружения триптофанильных хромофоров, разрушения дисульфидных и других типов связей, участвующих в формировании структурно-функциональной конформации белка. Причем этиловый спирт в невысоких концентрациях способен связывать свободные гидроксильные радикалы, предохраняя альбумин от повреждения радикалами.

При концентрации Cu (II) 10^{-7} Моль/л. и последующем увеличении концентрации меди (II) происходит заметное падение интенсивности флуоресценции.

Взаимного эффекта от действия Cu (II) и АНС не было выявлено.

С увеличением концентрации Cu (II) предполагается увеличение степени олигомеризации БСА, при этом лиганд образующая способность альбумина падает.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зинчук, В. В. Действие пероксинитрита на сродство гемоглобина к кислороду in vitro / В. В. Зинчук // Биофизика. — 2006. — Т. 51, Вып. № 1. — С. 32–38.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. — М.: ИРИУС, 1994. — 226 с.
3. Мушкабаров, Н. Н. Молекулярная биология: учеб. пособие для студ. мед. вузов / Н. Н. Мушкабаров, С. Л. Кузнецов. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. — 536 с.
4. Луйк, А. И. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук. — М.: Медицина, 1984. — С. 12–29.
5. Добрецов, Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеточных мембран и липопротеинов / Г. Е. Добрецов. — М.: Наука, 1989. — 277 с.
6. Миллер, Ю. И. Использование флуоресцентного зонда в оценке связывающей способности сывороточного альбумина человека при печеночной недостаточности / Ю. И. Миллер // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 20–23.

Поступила 17.11.2010

УДК 615.451.13:612.1:616.831-005

**ЭФФЕКТЫ ЭТАНОЛА НА ПРОТЕОЛИЗ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

О. А. Ходос

Витебский государственный медицинский университет

Изучена активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, а также сыворотке крови крыс в условиях отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации. Показано, что отмена этанола после хронической алкогольной интоксикации вызывает нарушение физиологического баланса активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, особенно выраженное через 1 сутки после его отмены. В сыворотке крови установлено снижение активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина.

Ключевые слова: этанол, протеиназы, ингибиторы, головной мозг.

**ETHANOL EFFECTS ON PROTEOLYSIS IN BRAIN TISSUE
AND BLOOD SERUM OF LABORATORY ANIMALS**

O. A. Khodos

Vitebsk State Medical University

The activity of trypsin-like and cysteine proteinases and their endogenous inhibitors in the brain tissue extract and blood serum of rats in the conditions of the withdrawal from alcohol after chronic alcohol intoxication has been studied. It was shown that the withdrawal from ethanol after the chronic alcohol intoxication led to the disturbances of the physiological balance of the trypsin-like and cysteine proteinases activity and their endogenous inhibitors in the tissue extract of cerebral and cerebellar hemispheres with the most pronounced one on the next day after the withdrawal. The decrease of α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin activity were observed in blood serum which proved the changes of proteolysis.

Key words: ethanol, proteinases, inhibitors, brain.

Введение

Этанол обладает тропностью к центральной нервной системе — в головном мозге его концентрация превышает содержание в крови [1]. Этиловый спирт легко преодолевает гемато-энцефалический барьер, при длительных интоксикациях способствует его повреждению, приводя к нарушению функционирования нервной ткани и дегенеративным изменениям головного мозга [2, 3, 4]. Так, хроническое воздействие этанола способно активировать цистеиновую протеиназу каспазу-3, прокаспазу-9 и прокаспазу-3, вызывать расщепление антиапоптозных белков и протеолиз ингибитора ДНКазы, что приводит к фрагментации олигонуклеосомальной ДНК в коре головного мозга и мозжечке [5, 6]. Более того, в результате интенсификации процесса перекисного окисления липидов при хронической интоксикации этанолом может происходить повреждение мембран лизосом и высвобождение протеолитических ферментов, что способствует повреждению клеток тканей. Поэтому, выявление закономерностей изменения активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани головного мозга при нагрузках этанолом является актуальным.

Цель работы

Оценка активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в больших полушариях головного мозга, мозжечке и сыворотке крови крыс в условиях отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

В опытах использовали половозрелых самцов крыс, средняя масса которых составляла 360 г. Перед проведением эксперимента оценивали чувствительность центральной нервной системы к действию этанола и отбирали животных, предрасположенных к добровольному потреблению алкоголя, для чего использовали тест «этанолового наркоза» путем однократного внутривентрикулярного введения 25 % раствора этанола. Экспериментальная модель хронической алкогольной интоксикации достигалась путем предоставления животным опытных групп 15 % раствора этанола *ad libitum* в качестве единственного источника питья [7]. Использование такой концентрации является оптимальным, так как позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз этанола, при которых он окажет токсическое действие на

функции органов и систем [8]. Данная модель является наиболее близкой к алкоголизму у людей [9]. Для адаптации животных к вкусу и фармакологическому действию этилового спирта концентрацию растворов этанола ступенчато увеличивали в течение 3 недель от 5 до 15 % (5 % — 1 неделя, 10 % — 2, 15 % — 3) [10]. Раствор этанола у подопытных крыс-самцов находился в поилках клеток круглосуточно. Животные контрольной группы в качестве источника питья получали водопроводную воду. Экспериментальные животные потребляли раствор этанола не менее 29 недель. Регулярно контролировали объем выпитого животными раствора этанола и воды, еженедельно осуществляли взвешивание крыс. Далее прекращали доступ животных к раствору этанола и заменяли его на водопроводную воду. Крыс выводили из эксперимента декапитацией через 1, 3 и 7 суток после прекращения доступа к раствору этанола [9]. Таким образом, были сформированы четыре экспериментальные группы: I — контрольная группа (интактные животные); II — животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, декапитацию которых осуществляли через 1 сутки, III — животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, декапитацию которых осуществляли через 3 суток и IV — животные, потреблявшие раствор этанола в течение 29 недель, декапитацию которых осуществляли через 7 суток после отмены этанола.

Для определения активности протеиназ в сыворотке крови применяли апробированный ранее метод, описанный В. Eglanger и др. [11]. При определении активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина сыворотки крови в качестве базовой использовали методику, предложенную Т. А. Хватовым и В. Б. Беловой

[12]. При изучении эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в сыворотке крови применяли метод J. F. Lenney [13]. Все эти методики были усовершенствованы нами для исследования протеолиза в сыворотке крови и модифицированы для изучения активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстрактах ткани головного мозга крыс. Модификация данных методов была осуществлена в части вносимого в инкубационную смесь субстрата и источника ферментативной активности.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрический метод сравнения независимых групп Краскела-Уоллиса (ANOVA по Краскелу-Уоллису). Если нулевая гипотеза отклонялась, то принимали альтернативную гипотезу о различии групп и далее проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони при оценке значения p [14].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования экстракта ткани больших полушарий головного мозга показали, что активность трипсиноподобных протеиназ в нем через 1 сутки после прекращения доступа животных к раствору этилового спирта увеличилась по сравнению с контролем на 94,59 % ($p = 0,0042$), тогда как через 3 и 7 суток она не отличалась от контрольных значений ($p = 0,4750$, $p = 0,1985$ T (таблица 1, рисунок 1).

Активность трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани мозжечка крыс через 1 сутки после отмены этанола увеличивалась на 88,01 % по отношению к контролю ($p = 0,0066$). Через 3 и 7 суток отмены этанола данный показатель соответствовал контрольным значениям ($p = 0,5677$ и $p = 0,1160$ соответственно) (рисунок 1).

Таблица 1 — Активность трипсиноподобных и кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс

Показатель	Контрольная группа	1 сутки после отмены этанола	3 суток после отмены этанола	7 суток после отмены этанола
Большие полушария головного мозга				
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка	50,604 (42,013–68,243)	98,472* (77,794–128,230)	56,925 (40,362–87,339)	44,245 (38,607–55,843)
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка	0,488 (0,429–0,508)	0,388* (0,352–0,403)	0,374* (0,353–0,401)	0,363* (0,343–0,392)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	18,737 (14,844–21,822)	31,395 (21,482–38,951)	32,293* (22,969–46,032)	22,773 (6,240–57,180)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	20,736 (15,545–29,109)	19,391 (9,290–45,069)	15,557 (7,589–28,176)	24,335 (17,804–31,662)
Мозжечек				
Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка	35,054 (25,079–49,423)	65,908* (52,100–87,900)	34,709 (27,315–54,254)	28,367 (24,398–33,957)

Окончание таблицы 1

Показатель	Контрольная группа	1 сутки после отмены этанола	3 суток после отмены этанола	7 суток после отмены этанола
Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка	0,498 (0,478–0,549)	0,451* (0,415–0,467)	0,444 (0,421–0,488)	0,481 (0,433–0,509)
Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	28,243 (22,914–35,898)	37,782 (28,656–50,073)	32,486 (25,546–39,434)	27,918 (23,326–34,497)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка	26,964 (19,725–31,066)	21,099 (9,836–25,319)	24,316 (20,366–30,339)	22,834 (13,942–27,048)

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы (–95% +95%) – доверительный интервал. 2.* — статистически значимые различия показателей по отношению к контролю

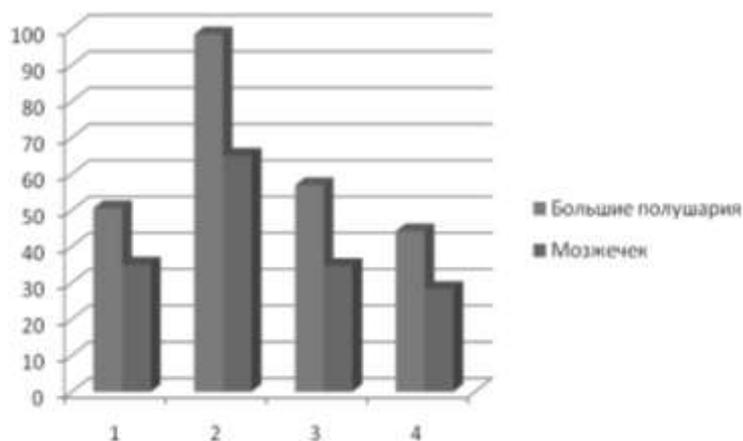


Рисунок 1 — Активность трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, нмоль/ч·мг белка. 1 — контроль; 2 — отмена этанола через 1 сутки; 3 — отмена этанола через 3 суток; 4 — отмена этанола через 7 суток

Было обнаружено, что активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстрактах больших полушарий головного мозга крыс через 1 сутки после отмены алкоголя уменьшается на 20,55 % ($p = 0,0027$) по сравнению с контрольной группой, через 3 суток — снижается на 23,32 % ($p = 0,0042$), через 7 суток —

на 25,69 % ($p = 0,0027$), (рисунок 2). При этом активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани мозжечка через 1 сутки отмены этанола по отношению к контролю снизилась на 9,41 % ($p = 0,0027$), тогда как через 3 и 7 суток не отличалась от контроля ($p = 0,0222$ и $p = 0,1160$) (рисунок 2).

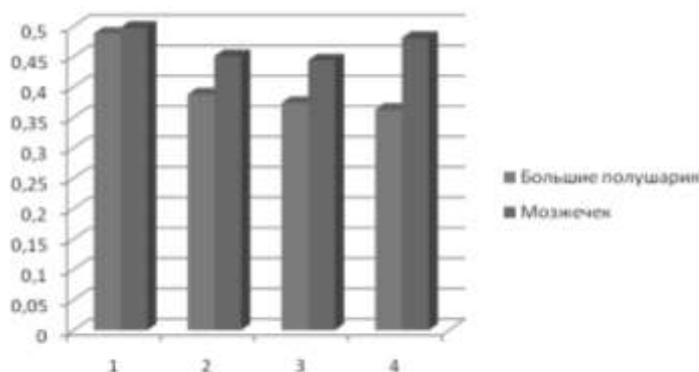


Рисунок 2 — Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, нмоль/с·мг белка. 1 — контроль; 2 — отмена этанола через 1 сутки; 3 — отмена этанола через 3 суток; 4 — отмена этанола через 7 суток

Таким образом, изменения активности трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель носят односторонний характер: наблюдается увеличение активности через 1 сутки после отмены раствора этанола и стабилизация данного показателя до уровня контрольных значений на 3 и 7 сутки. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ экстрактов ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка крыс снижается параллельно через 1 сутки после прекращения доступа животных к раствору этилового спирта, однако в ткани мозжечка к 3 и 7 суткам наблюдается возврат показателя к норме, тогда как в больших полушариях активность остается ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, после отмены этанола

восстановление баланса трипсиноподобные протеиназы/эндогенные ингибиторы в мозжечке происходит уже на 3 сутки отмены, тогда как в больших полушариях восстановление баланса не наступает даже через 7 суток после отмены этанола, а активность их ингибиторов остается сниженной.

Активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ не изменяется по сравнению с контролем через 1 сутки отмены алкоголя ($p = 0,0222$, с учетом поправки Бонферрони p должно быть не менее $0,0083$), через 3 суток увеличивается на $72,34\%$ ($p = 0,0042$), тогда как к 7 суткам вновь устанавливается на уровне контрольных значений ($p = 0,2530$) (рисунок 3). Изменения активности цистеиновых протеиназ в экстракте мозжечка после хронической интоксикации этанолом в течение 29 недель не были статистически значимыми ($p = 0,1480$).

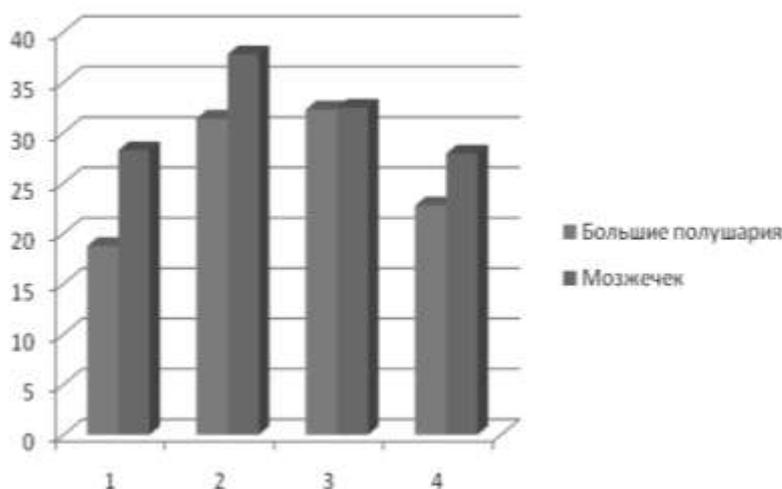


Рисунок 3 — Активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, нмоль/ч·мг белка. 1 — контроль; 2 — отмена этанола через 1 сутки; 3 — отмена этанола через 3 суток; 4 — отмена этанола через 7 суток

Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке не изменялась ни в один из сроков отмены этанола ($p = 0,4915$, $p = 0,2158$).

Эксперименты показали, что при хронической интоксикации раствором этанола в течение 29 недель активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга крыс по сравнению с контролем увеличивается на $72,34\%$ через 3 суток после отмены алкоголя, тогда как через 1 и 7 суток устанавливается на уровне контрольных значений. В экстракте мозжечка крыс статистически значимых изменений активности цистеиновых

протеиназ выявлено не было. Активность эндогенных ингибиторов кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс не изменялась по отношению к контролю ни в один из изучаемых периодов отмены этанола.

В сыворотке крови изменения общей протеолитической активности не были статистически значимыми ($p = 0,1797$). Анализ результатов исследований общей протеолитической активности сыворотки крови указывает на увеличение медианы в 1 сутки после отмены этанола с $23,374$ нмоль/с·л (в контрольной группе) до $37,399$ нмоль/с·л, но это изменение активности не является статистически значимым.

Таблица 2 — Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в сыворотке крови

Показатель	Контрольная группа	1 сутки после отмены этанола	3 суток после отмены этанола	7 суток после отмены этанола
Общая протеолитическая активность сыворотки крови, нмоль/с·л	23,374 (19,927–33,648)	37,399 (30,634–45,410)	23,634 (14,251–41,500)	20,777 (11,833–40,283)
Активность α_1 -протеиназного ингибитора сыворотки крови, мкмоль/с·л	5,721 (5,467–5,796)	5,434 (5,298–5,569)	5,066* (4,970–5,204)	5,178* (4,794–5,313)
Активность α_2 -макроглобулина, мкмоль/с·л	0,228 (0,183–0,270)	0,108* (0,090–0,124)	0,130* (0,101–0,147)	0,118* (0,091–0,136)
Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ отн. ед.	4030,732 (3791,388–4168,759)	4089,834 (3884,312–4423,015)	4036,643 (3843,400–4206,241)	4143,026 (3576,199–4477,385)

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы (–95 % – +95 %) — доверительный интервал. 2.* статистически значимые различия показателей по отношению к контролю

По сравнению с контролем через 1 сутки отмены этанола активность α_1 -протеиназного ингибитора не изменяется ($p = 0,1043$), тогда как через 3 суток снижается на 11,44 % (0,0027), а через 7 суток — на 9,49 % ($p = 0,0027$) (рисунок 4).

Активность α_2 -макроглобулина снижалась по сравнению с контролем через 1 сутки после отмены этанола на 52,63 % ($p = 0,0044$), 3 суток — 42,98 % ($p = 0,0027$), 7 суток — 48,24 % ($p = 0,0027$) (рисунок 5).

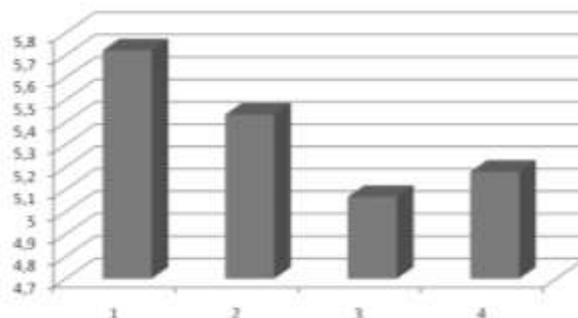


Рисунок 4 — Активность α_1 -протеиназного ингибитора сыворотки крови при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, мкмоль/с·л. 1 — контроль; 2 — отмена этанола через 1 сутки; 3 — отмена этанола через 3 суток; 4 — отмена этанола через 7 суток

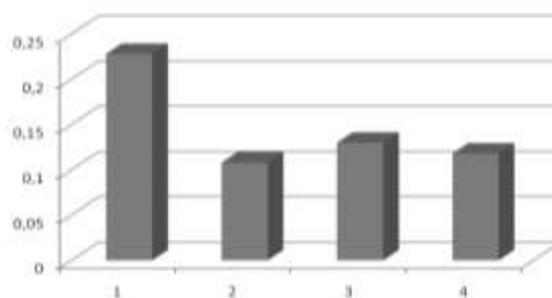


Рисунок 5 — Активность α_2 -макроглобулина сыворотки крови при хронической алкогольной интоксикации длительностью 29 недель, мкмоль/с·л. 1 — контроль; 2 — отмена этанола через 1 сутки; 3 — отмена этанола через 3 суток; 4 — отмена этанола через 7 суток

Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в сыворотке крови крыс данных экспериментальных групп не подвергалась изменению ни через 1, 3, ни через 7 суток после отмены этанола ($p = 0,4762$).

Показано, что при интоксикации этанолом наблюдается ишемия головного мозга и в первую очередь повреждаются именно клетки глии. Согласно литературным данным при ушибе, размозжении, ишемии мозга наблюда-

ется активация протеиназ в головном мозге, что в первую очередь связывают с повреждением микроглиальных клеток, которые обладают мультиферментным комплексом протеиназ. Повышение активности трипсиноподобных протеиназ содействует развитию деструктивных и воспалительных процессов в тканях. С другой стороны, увеличение активности протеолитических ферментов способствует устранению поврежденных белков из ткани.

Снижение активности α_1 -протеиназного ингибитора может быть связано с активацией процессов перекисного окисления, которое вызывает окислительную модификацию α_1 -протеиназного ингибитора. Одной из причин снижения активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина сыворотки крови также может быть связано с нарушением белоксинтезирующей функции, что наблюдается при хронической интоксикации этанолом.

Полученные данные свидетельствуют, что после хронической интоксикации этанолом длительностью 29 недель происходит нарушение нормального физиологического баланса в системе протеиназы/эндогенные ингибиторы в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, а также в сыворотке крови экспериментальных животных. Наиболее выраженные изменения активности протеиназ и их ингибиторов наблюдаются в 1 сутки после отмены этанола. По всей видимости, снижение активности ингибиторов и увеличение активности протеолитических ферментов может приводить к деструктивным изменениям в больших полушариях головного мозга и мозжечке, а истощение ингибиторного потенциала сыворотки крови также негативно сказываться на функционировании других органов и систем.

Выводы

1. При хронической алкогольной интоксикации в условиях отмены этанола отмечается нарушение физиологического баланса активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке, особенно выраженное через 1 сутки после отмены алкоголя.

2. Активность α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина сыворотки крови сни-

жается, при этом общая протеолитическая активность не изменяется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калинина, А. Г. Токсичность алкогольных напитков / А. Г. Калинина, А. В. Савельев, А. Ю. Костин // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием, Москва, 24–27 нояб. 2009г. / ФГУ НИЦ наркологии Минздравсоцразвития России; редкол.: Е. В. Борисова [и др.]. — М., 2009. — С. 11–12.
2. Matsumoto, H. Alcoholism: protein expression profiles in a human hippocampal model / H. Matsumoto, I. Matsumoto // Expert review of proteomics. — 2008. — Vol. 5, № 2. — P. 321–331.
3. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения Цереброурина / И. Ф. Беленичев [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 1. — С. 166–180.
4. Distinct cell proliferation events during abstinence after alcohol dependence: microglia proliferation precedes neurogenesis / K. Nixon [et al.] // Neurobiology of disease. — 2008. — Vol. 31, № 2. — P. 218–229.
5. Ethanol Induces Cell Death by Activating Caspase-3 in the Rat Cerebral Cortex / J. Y. Han [et al.] // Molecules and Cells. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 189–195.
6. Самуилов, В. Д. Программируемая клеточная смерть / В. Д. Самуилов, А. В. Олескин, Е. М. Лагунова // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 8. — С. 1029–1046.
7. Reduction of Alcohol Dependence in Rats after Carotid Glomectomy / O. N. Serova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2007. — Vol. 144, № 5. — P. 650–652.
8. Kharchenko, N. K. Involvement of Serotonin in the Pathogenesis of Alcohol Addiction / N. K. Kharchenko, V. N. Synytsky, Z. A. Koval // Neurophysiology. — 2002. — Vol. 34, № 5. — P. 366–372.
9. Пархоменко, Ю. М. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя / Ю. М. Пархоменко, Г. В. Донченко, С. Ю. Пилипчук // Укр. біохіміч. журн. — 2007. — Т. 79, № 3. — С. 61–69.
10. Nerve growth factor restores mRNA levels and the expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus of rats submitted to chronic ethanol treatment and withdrawal / M. M. Paula-Barbosa [et al.] // Journal of Neurocytology. — 2001. — № 30. — P. 195–207.
11. Erlanger, B. F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / B. F. Erlanger, N. Kokowsky, M. Cohen // Arch Biochem. Biophys. — 1961. — Vol. 95, № 2. — P. 271–278.
12. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рек. / В. Б. Хватов, Т. А. Белова. — М., 1981. — 27 с.
13. Thermostable endogenous inhibitors of cathepsins B and H / J. F. Lenney [et al.] // Eur J Biochem. — 1979. — Vol. 101, № 1. — P. 153–161.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.

Поступила 28.07.2011

УДК [612.82:615.272.6:517.21]-092.9

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ДИНИЛА И СВИНЦА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫСЯТ

И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, В. М. Шейбак

Гродненский государственный медицинский университет

Проведена оценка совместного и раздельного введения свинца и динила на концентрацию свободных аминокислот и их производных в гипоталамусе крысят. Показаны изменения изучаемых показателей в гипоталамусе как при раздельном, так и при сочетанном воздействии на организм крысят динила и свинца. Основные сдвиги в уровнях аминокислот и их метаболитов регистрировались в гипоталамусе крысят, получавших свинец. Дополнительное введение на этом фоне динила усугубляло дисбаланс аминокислотного фонда гипоталамуса.

Ключевые слова: динил, свинец, аминокислоты, гипоталамус, крысята.

EFFECT OF INTRAGASTRIC INFLOW OF DINIL AND LEAD ON THE CONCENTRATION OF FREE AMINO ACIDS IN INFANT RATS' HYPOTHALAMUS

I. V. Liakh, E. M. Doroshenko, V. Yu. Smirnov, V. M. Sheibak

Grodno State Medical University

The simultaneous and divided inflow of lead and dinil into the concentration of free amino acids and their derivatives in the hypothalamus of infant rats has been assessed. The changes of the studied indices in the hypothalamus were de-

scribed both in the divided and combined effects of dinil and lead on the rats. The major changes in the levels of amino acids and their metabolites were detected in the hypothalamus of the infant rats treated with lead. The concurrent additional introduction of dinil only aggravated the imbalances of the amino acid pool of the hypothalamus.

Key words: dinil, lead, amino acids, hypothalamus, infant rats.

Введение

Динил (смесь 25 % дифенила и 75 % дифенилоксида, ДФО) представляет собой жидкость светло-коричневого цвета с резким характерным запахом, не растворимую в воде [1]. Динил используется, главным образом, в производственных установках в качестве теплопереносающей жидкости. Он также является промежуточным продуктом при производстве сурфактантов и пластмасс, например, таких как этилен-пропилен-диен мономер. Галогенированные ДФО используются при производстве инсектицидов, консервантов, огнеупорных материалов и бытовой техники [2].

Попадание динила на кожу или в глаз может вызвать раздражение и локальное покраснение и даже повреждение роговицы. Вдыхание паров динила приводит к поражению верхних дыхательных путей [3]. Подобные случаи возможны при выходе динила в атмосферу при нарушениях технологического процесса или возникновении аварийных ситуаций [4].

В настоящее время основная область применения свинца — это производство аккумуляторов, металлического проката, труб, боеприпасов, типографских шрифтов и хрусталя. Установлено, что около 90 % свинца, присутствующего в атмосфере, — это свинец антропогенного происхождения [5]. Рост автомобилестроения и интенсивность применения антидетонаторов на основе «этиловой жидкости», содержащей тетраэтилсвинец, а в последующем — тетраметилсвинец достигли такой степени, что в настоящее время автомобильный транспорт стал основным источником загрязнения окружающей среды свинцом. В отличие от других источников автотранспорт загрязняет приземный слой атмосферы, то есть зону проживания человека и распространён повсеместно [6, 7].

Развитие производства химических волокон (ОАО «Химволокно») предполагает возможность воздействия на организм человека как производственного фактора динила, так и антропогенного — свинца [1, 6].

В предыдущих работах нами было установлено, что острое и хроническое (на протяжении 14 дней) введение динила вызывает изменение уровней биогенных аминов в отделах мозга взрослых крыс [8]. Установлено влияние совместного и отдельного воздействия свинца и динила на уровень биогенных аминов в развивающемся мозге крыс [9]. Очевидно, что к данным соединениям особую чувствитель-

ность проявляет нервная ткань растущего организма, в которой преобладают процессы формирования нейрохимических механизмов регуляции, связанных с адаптацией к воздействиям окружающей среды [10].

Цель работы

Изучение влияния отдельного и совместного хронического воздействия свинца и динила на фонд свободных нейроактивных аминокислот в мозге крысят.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 37 самцах крыс в возрасте 1 месяц и массой 50–65 г. Животные были разделены на четыре группы: 1 группа (n = 9) получала динил в дозе 5 мг/кг массы в сутки на протяжении месяца, 2 группа (n = 9) — свинец в дозе 30 мг/кг массы в виде водного раствора ацетата свинца (54 мг/л), 3 группа (n = 10) — свинец и динил в аналогичных концентрациях. Животным контрольной группы (n = 9) вводили эквивалентное количество воды. Крыс декапитировали через 30 суток. Головной мозг извлекали и выделяли гипоталамус. Образцы ткани фиксировали в жидком азоте, где и хранили до исследования. Определение уровней свободных аминокислот и их производных проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [11]. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью t-критерия Стьюдента в пакете прикладных программ «Statistica», 7.0. При выполнении работы соблюдались правила проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что по количеству и степени изменяющихся параметров свинцовая интоксикация вызывает в гипоталамусе более существенные сдвиги в концентрациях определяемых метаболитов по сравнению с хроническим введением динила, кроме того, по совокупности изменившихся параметров при совместном воздействии эффекты этих соединений не суммируются (таблица 1). Так, введение динила вызывало изменение концентрации глутамата, аспартата, ГАМК и триптофана, тогда как при длительном поступлении в организм крысят свинца изменялись уровни четырнадцати аминокислот, среди которых, помимо непосредственно принимающих участие в нейромедиации (глутамат, глицин, ГАМК), соединения, активно участвующие в процессах синтеза белка и ме-

таболиты аминокислотных соединений (аспарагин, серин, гистидин, фосфоэтанолламин, цитруллин, β -аланин, аланин, метионин, цистатионин, триптофан и лизин). При совместном поступлении динила и свинца регистрировались сдвиги концентрации глутамата, аспарагина, серина, глутамин, гистидина, глицина, фосфоэтанолламина, β -аланина, тирозина, β -аминомасляной кислоты, α -аминомасляной кислоты, метионина и триптофана (таблица 1). Вероятно, изменения, наблюдаемые при совместном поступлении этих соединений, не могут объясняться только хроническим поступлением в организм крысят свинца, поскольку, несмотря на то, что количество наблюдаемых сдвигов среди аминокислот и их производных практически не отличались, качественные различия были довольно значительны. Так, у животных, получавших свинец, наблюдалось снижение содержания лизина (на 23 %) и цистатионина (на 17 %) и увеличение содержания цитруллина (на 28 %), аланина (на 13 %) и ГАМК (на 21 %). В то же время у крысят, получавших динил и свинец, этих изменений не наблюдалось, но было отмечено падение концентраций глутамин (на 10 %) и тирозина (на 22 %) и рост концентраций α - и β -аминомасляной кислоты (на 40 и 32 % соответственно), что не было отмечено у крысят, получавших отдельно динил и свинец (таблица 1). Уровень ГАМК в различных областях нервной системы регулируется действием глутаматдекарбоксилазы и мало зависит от действия энзимов деградации ГАМК [12], поэтому отсутствие увеличения концентрации ГАМК у крысят, получавших динил и свинец, по сравнению с группой, получавшей свинец при неизменно повышенном содержании ее предшественника — глутамата в обеих группах животных, может объясняться торможением активности ГАМК-шунта в гипоталамусе, тем более, что концентрация второго главного предшественника глутамата — глутамин у этих животных была снижена.

Поскольку, как нами показано ранее, острая интоксикация динилом вызывает выраженный дисбаланс биогенных аминов в головном мозге крыс [10], полученные результаты

могут свидетельствовать о том, что метаболизм свободных аминокислот в гипоталамусе может достаточно быстро адаптироваться к длительному поступлению этого соединения [13]. Токсикокинетика неорганических солей свинца существенно отличается от таковой динила, и, поскольку свинец способен накапливаться в организме, это приводит к усилению его негативного влияния на аминокислотный спектр гипоталамуса крысят (таблицы 1, 2).

Нарушения в общей структуре фонда свободных аминокислот в гипоталамусе также свидетельствуют в пользу того, что совместное введение динила и свинца вызывает наиболее существенные изменения (таблица 2). Так, введение динила на протяжении всего периода не вызывало достоверных изменений, кроме некоторого увеличения соотношения глутамат/глутамин. Возможно, это было обусловлено увеличением содержания глутамата, хотя суммарное содержание этих двух аминокислот не изменялось, что, в свою очередь, может указывать на ослабление процессов трансминирования. Введение крысятам свинца приводило к увеличению соотношения заменимые/незаменимые аминокислоты при одновременном падении процентного содержания аминокислот с разветвленной углеродной цепью (лейцин, изолейцин, валин, АРУЦ), ростом индекса глутамат/глутамин, что было обусловлено, как и в случае введения крысятам только динила, увеличением содержания глутамата (эксайтотоксическое действие свинца и динила). При этом увеличение суммарного содержания аминокислот в первую очередь было вызвано накоплением заменимых протеиногенных аминокислот.

В целом в гипоталамусе крысят, получавших свинец или одновременно динил и свинец, наблюдались однотипные сдвиги структуры аминокислотного фонда, но в последней группе отмечалось существенное увеличение концентрации непротеиногенных аминокислот, увеличение соотношения фенилаланин/тирозин, рост индекса глутамат/глутамин (обусловленного как повышением содержания глутамата, так и падением содержания глутамин) (таблица 2).

Таблица 1 — Содержание некоторых аминокислот в гипоталамусе крысят (нмоль/г ткани) при совместном поступлении динила и свинца (представлены только достоверные изменения, $M \pm m$)

Показатели	Контроль	Динил	Свинец	Динил + Свинец
Глутамат	3574 \pm 197	5817 \pm 810*	8617 \pm 316***	8669 \pm 167***
Аспарагин	114 \pm 4	129 \pm 5*	136 \pm 6**	141 \pm 5***
Серин	685 \pm 33	750 \pm 36	894 \pm 60**	811 \pm 25**
Глутамин	15488 \pm 575	15242 \pm 582	15649 \pm 336	13864 \pm 201*
Гистидин	138 \pm 7	138 \pm 10	105 \pm 11*	161 \pm 3**
Глицин	2039 \pm 96	1823 \pm 120	1430 \pm 40***	1414 \pm 41***
Фосфоэтанолламин	228 \pm 23	263 \pm 42	410 \pm 13***	385 \pm 7***
Цитруллин	15,1 \pm 1,3	18,7 \pm 1,91	19,4 \pm 1,53*	15,8 \pm 0,89

Окончание таблицы 1

Показатели	Контроль	Динил	Свинец	Динил + свинец
β-аланин	46 ± 2,6	54 ± 6,8	66 ± 5,7**	89±4,6***
Аланин	475 ± 18	514± 22	535 ± 12*	506±16
β-аминомасляная кислота	116 ± 7	135 ± 5	134 ± 9	154±4***
ГАМК	4724 ± 153	5395 ± 271*	5740 ± 150***	4983±200
Тирозин	76 ± 5,2	82 ± 6	81 ± 6,4	59±3,1**
α-аминомасляная кислота	27 ± 3,5	33 ± 3,04	36 ± 3,1	38±2,95*
Триптофан	55 ± 2,7	71 ± 7,3	68 ± 2,3**	68±4*
Цистатионин	69 ± 4,2	59 ± 5,5	57 ± 2,7*	73±4,5
Триптофан	11,8 ± 0,68	20 ± 1,64***	17,6 ± 1,45**	18±2,28*
Лизин	653 ± 49	730 ± 61	500± 33*	619±33

Примечание: в этой и таблицах 2, 3 * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 по сравнению с контрольной группой животных

Таблица 2 — Структура фонда аминокислот и их производных в гипоталамусе крысят при раздельном и совместном хроническом введении динила и свинца (представлены только достоверные данные, M ± m)

Показатели	Контроль	Динил	Свинец	Динил + свинец
Сумма свободных аминокислот и их производных, нмоль/г	38768 ± 762	40768 ± 1119	44576 ± 1291**	43383 ± 741***
Сумма заменимых свободных аминокислот, нмоль/г	26809 ± 585	28421 ± 775	31494 ± 610***	29520 ± 342***
Заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты	15,76 ± 0,94	14,93 ± 0,44	19,59 ± 1,49*	18,22 ± 0,31*
АРУЦ, %	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,05	0,77 ± 0,04**	0,82 ± 0,03*
Протеиногенные свободные аминокислоты, нмоль/г	28551 ± 583	30336 ± 808	33163 ± 578***	31143 ± 345**
Непротеиногенные аминокислоты (производные), нмоль/г	10217 ± 499	10432 ± 484	11414 ± 888	12240 ± 626*
Фенилаланин/тирозин	1,01 ± 0,06	1,09 ± 0,09	1,14 ± 0,11	1,55 ± 0,10***
Глутамин + глутамат, нмоль/г	15716 ± 574	15505 ± 575	16026 ± 388	14249 ± 201*
Глутамат/глутамин	0,23 ± 0,02	0,39 ± 0,06*	0,55 ± 0,03***	0,63 ± 0,01***

Для общей характеристики состояния процессов торможения и возбуждения был проведен расчет соотношений основных возбуждающих и тормозных нейроактивных аминокислот (ВАК/ТАК). Введение динила привело к увеличению содержания ВАК (аспартат и глутамат), но одновременное небольшое увеличение суммарного содержания ГАМК и глицина привело к тому, что индекс ВАК/

ТАК не изменялся, в то время как у крысят получавших свинец отдельно или в сочетании с динилом, увеличение концентрации ВАК было более значительным, что позволяет говорить о превалировании процессов возбуждения в гипоталамусе и возможном эксайтотоксическом действии глутамата, а также может быть связано с его хелаторными свойствами (таблица 3).

Таблица 3 — Суммарное содержание (нмоль/г) и соотношение возбуждающих и тормозных нейроактивных аминокислот в гипоталамусе крысят, M ± m

Показатели	Контроль	Динил	Свинец	Динил + свинец
ТАК	6762 ± 189	7220 ± 269	7161 ± 164	6398 ± 234
ВАК	7432 ± 218	9784 ± 781*	12283 ± 455***	12329 ± 180***
ВАК/ТАК	1,1 ± 0,03	1,4 ± 0,12	1,7 ± 0,07***	2 ± 0,07***

При анализе вклада каждой из аминокислот в соотношение процессов возбуждения и торможения по коэффициентам корреляции становится очевидным, что основное значение среди тормозных нейромедиаторных аминокислот имеет увеличение ГАМК, а среди возбуждающих — глутамата. У крысят, получавших динил, заметно возрастает вклад глицина в формирование индекса взаимоотношений нейротрансмиттерных аминокислот. У живот-

ных животных при введении свинца наблюдается увеличение содержания глутамата, что может быть связано с его хелаторными свойствами. У крысят, получавших свинец, наблюдается увеличение содержания глутамата, что может быть связано с его хелаторными свойствами.

ных, получавших совместно динил и свинец, регулирующая нейротрансмиттерная активность глицина и таурина реализуется на фоне более низкой концентрации глутамата. В целом при совместном введении токсикантов определяющими функциональное состояние нейронов становятся уровни тормозных

нейромедиаторных аминокислот таурина, глицина и ГАМК (таблица 4).

Формирование взаимоотношений между различными по функциям нейротрансмиттерными аминокислотами (соответствующие корреляционные взаимоотношения) представлены в таблице 5.

Таблица 4 — Коэффициенты корреляции уровней отдельных нейротрансмиттерных аминокислот с их суммарными показателями в гипоталамусе крысят

Группа	Тау + Гли + ГАМК				Глу + Асп				Тау + Гли + ГАМК / Глу + Асп			
	Глу	Гли	Тау	ГАМК	Глу	Гли	Тау	ГАМК	Глу	Гли	Тау	ГАМК
Контроль	0,57	0,38	0,23	0,88*	0,89*	-0,04	0,26	0,55	-0,58	0,31	-0,08	0,04
Динил	-0,01	0,34	0,41	0,94*	0,99*	-0,87*	0,35	0,37	-0,94*	0,98*	-0,24	0,01
Свинец	-0,20	0,32	0,44	0,79*	0,98*	-0,06	-0,38	0,15	-0,93*	0,20	0,56	0,18
Динил + Свинец	-0,01	0,91*	0,82*	0,94*	0,96*	0,20	0,48	-0,02	-0,38	0,83*	0,63*	0,94*

Таблица 5 — Коэффициенты корреляции уровней отдельных нейротрансмиттерных аминокислот и их производных в гипоталамусе крысят (представлены только достоверные данные)

Показатель	Контроль	Динил	Свинец	Динил + свинец
Асп-Глу	-0,03	-0,26	0,72*	0,12
Асп-ГАМК	-0,14	0,63	0,52	0,73*
Асп-Фен	0,02	0,08	0,09	0,67*
Глу-Гли	-0,23	-0,91*	-0,10	0,06
Глу-ФЭА	0,34	0,29	0,78*	0,59
Глу-ГАМК	0,68*	0,18	0,01	-0,24
Глу-Тир	-0,01	-0,55	-0,85*	-0,03
Сер-Тир	0,65	-0,31	-0,41	0,71*
Гли-Тау	0,67*	-0,61	-0,57	0,23
Гли-Тау	-0,49	-0,25	0,41	0,82*
Гли-ГАМК	0,11	0,20	-0,05	0,79*
Гли-Тир	0,12	0,53	0,39	0,63*
Гли-ЭА	0,74*	0,33	-0,24	0,47
Гли-Фен	0,32	0,07	0,12	0,66*
ФЭА-ЭА	-0,72*	-0,12	-0,32	-0,41
Тре-ГАМК	-0,84*	0,07	-0,36	-0,51
Тре-Тир	0,08	-0,88*	0,34	-0,62
ГАМК-ЭА	-0,28	0,27	0,80*	0,51
ГАМК-Фен	-0,38	0,74*	0,82*	0,86*
ЭА-Фен	0,48	0,06	0,70	0,71*

Поскольку уровень ГАМК обеспечивается декарбоксилированием глутамата [14], в паре Глу-ГАМК логичнее ожидать отрицательной корреляции показателей, как в случае с ФЭА и его собственным предшественником ЭА. Возможно, в формировании выявленной положительной взаимосвязи между уровнями обеих аминокислот решающий вклад вносят антагонистические функции, приводящие к их синхронному (уравновешивающему) высвобождению из связывающих нейротрансмиттеры депо [15]. Во всех экспериментальных группах животных наблюдались существенные различия по отношению к показателям контрольной группы, причем наибольшие изменения регистрировали в группе крысят, получавших одновременно ди-

нил и свинец. Кроме того, имеет место довольно сильное преобладание положительных корреляционных коэффициентов над отрицательными в этой группе животных, что может объясняться тем, что в ткани мозга гомеостаз отдельных нейротрансмиттерных аминокислот осуществляется не выведением или разрушением, а скорее дополнительным выбросом из мест связывания их антагонистов [15].

Следует отметить, что в группах животных, получавших динил и свинец как совместно, так и отдельно, наблюдалось различие в определяемых показателях не только по сравнению с контрольной группой, но и между собой. Единственным совпадающим элементом было изменение знака индекса на положитель-

ный у пары ГАМК-Фен. Подобная ситуация, отмеченная нами и ранее [9, 10], подтверждает предположение, что механизмы воздействия динила и свинца на метаболизм нейроактивных аминокислот в гипоталамусе различаются, а их совместное введение формирует особое состояние, которое не является простой совокупностью изменений, вызываемых каждым соединением. При этом основной вклад вносит хроническое поступление в организм крысят свинца.

Заключение

Таким образом, нами показано, что как раздельное, так и совместное хроническое поступление в организм крысят динила и свинца, вызывает выраженный дисбаланс фонда свободных аминокислот в гипоталамусе. По степени влияния на аминокислотный спектр хроническая нагрузка свинцом в дозе 5 мг/кг приводит к более существенным изменениям, нежели аналогичное по времени воздействие динила в дозе 30 мг/кг. Совместное назначение этих соединений молодым животным вызывает гораздо более существенные изменения по сравнению с их раздельным введением. Это доказывает, что поступающие из внешней среды динил и свинец могут оказывать существенный негативный вклад в формирование функциональных возможностей ЦНС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Phenyl ether vapor. In: TLVs® and other occupational exposure values — 1999. [CD-ROM]. Cincinnati OH, USA: ACGIH®, 1999.
2. Garner, W. L. Partition coefficients of biphenyl, diphenyl oxide and Dowtherm A between 1-octanol and water — another look. Midland MI, USA: Dow Chemical Company, Analytical Laboratories, 1971; unpublished report (available from the National Technical Information Service, Springfield VA, USA; order no NTIS/OTS0206456).
3. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide): Product Technical Data Manual: [Enacted by the Dow Chemical Company July y.1998]. — 1998. — P. 3–4.
4. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide): Safety Data Sheet: [Enacted by the Dow Chemical Company 26 February 2007]. — 2007. — P. 1–2.
5. Ницкий, П. А. Некоторые методологические аспекты гигиенической оценки окружающей среды / П. А. Ницкий, З. К. Султанбеков // Здравоохран. Казахстана. — 1996. — № 1.
6. Davis, J. M. Current issues in human lead exposure and regulation of lead / J. M. Davis, R. W. Elias, L. D. Grant // J. Neurotoxicol. — 1993. — Vol. 14, № 2–3. — P. 15–27.
7. Розанов, В. А. Насущные проблемы нейротоксического влияния свинца на детей (международный опыт контроля и предупреждения неблагоприятного воздействия) / В. А. Розанов // Метеорология, климатология и гидрология. — 1999. — № 37. — С. 6–14.
8. Лях, И. В. Влияние хронического и острого воздействия динилом на уровень биогенных аминов в мозге крыс / И. В. Лях // Сб. науч. ст.: в 2 ч. «Наука-2010». — 2010. — Ч. 2. — С. 17–19.
9. Лях, И. В. Влияние совместного и раздельного хронического введения свинца и динила на уровень катехоламинов в мозге крыс: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тез. докл. студ. и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича. — 2010. — С. 264.
10. Лях, И. В. Изменение уровней индоламинов в мозге крыс при совместном и раздельном введении свинца и динила: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тез. докл. студ. и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича. — 2010. — С. 265.
11. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Сб. тез. Респ. науч. конф. по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2010». — 2010. — С. 126.
12. Ашмарин, И. П. / Нейрохимия / И. П. Ашмарин, П. В. Стукалов. — М.: Изд. Института биомедицинской химии РАН, 1996. — 470 с.
13. Токсикологическая оценка хронического воздействия динила / В. М. Шейбак [и др.] // Гигиена и санитария. — 2008. — № 4. — С. 81–82.
14. White, H. L. Glutamate as a precursor of GABA in rat brain and peripheral tissues / H. L. White // Mol. Cell. Biochem. — 1981. — Vol. 25; 39. — P. 253–259.
15. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Минск: Наука и техника, 1995. — 280 с.

Поступила 01.09.2011

УДК 612.826.33:577.171.5

МЕЛАТОНИН: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

А. В. Наумов, Е. А. Колюх

Гродненский государственный медицинский университет

В обзоре литературы рассматривается физиологическая роль мелатонина, механизмы его синтеза и катаболизма, а также медицинские аспекты его применения на основании экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: мелатонин, синтез, катаболизм, функции.

MELATONINE: MEDICAL AND BIOLOGICAL FUNCTIONS

A. V. Naumov, E. A. Konyuh

Grodno State Medical University

The literature review gives consideration to the physiological role of melatonin, mechanisms of its synthesis and catabolism and also the medical aspects of its application on the basis of experimental and clinical research.

Key words: melatonin, synthesis, catabolism, functions.

Впервые в 1958 г. Арон Лернер из Йельского университета (США) выделил из эпифиза быка, изучил и описал структуру мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин). Эта биологически важная молекула впоследствии была найдена в сетчатке глаза, клетках костного мозга, кишечника и кожи. Вначале мелатонин (МТ) считался гормоном, участвующим в синхронизации механизмов циркадного ритма в организме. Позже было установлено, что кроме этой гормональной функции он принимает участие в регуляции сезонного и лунного циклов у животных и человека [1]. Кроме того, он является тканевым фактором и одним из самых мощных и доступных эндогенных антиоксидантов и регуляторов иммунной системы [2]. Если учесть, что МТ синтезируется также лимфоцитами, а рецепторы МТ найдены в мембранах тимоцитов, это дополнительно свидетельствует о значительном его влиянии на функцию иммунной системы. Считается, что МТ является выраженным иммуностимулятором, а сезонные изменения в иммунной системе коррелируют с уровнем синтеза и секреции МТ [3].

В организме человека МТ принимает участие в формировании многих патологических событий, включая карциногенез и старение, когда отмечается снижение его уровня [4]. Кроме старения уровень МТ в крови снижен у хронических курильщиков и у людей с повышенным индексом массы тела [5].

Уровень МТ в крови человека колеблется в течение суток: в светлое время — не превышает 10 пг/мл, в темное время его концентрация повышается, достигая максимума в 2–4 часа ночи (примерно 200 пг/мл и более) [42]. Интересно, что в грудном молоке матери уровень триптофана — предшественника МТ также имеет циркадный ритм, что задает и определяет ритм сна и бодрствования младенца. Это может служить объяснением, почему раннее отнятие новорожденных от груди матери приводит к нарушениям сна, ухудшает память и обучаемость [7].

МТ выделен из лекарственных растений, используемых китайской народной медициной, в концентрациях от 10 нг/г до 7 мг/г (сухой массы). Анализ показал, что эти растения чаще и успешнее всего применяются при курении табачных изделий, связанных с активацией перекисных процессов. В больших количествах МТ содержится в семенах горчицы (129–189 нг/г), миндаля (39 нг/г), семенах фенхеля (28 нг/г), подсолнечника (29 нг/г), плодах вишни (18 нг/г), помидорах (0,5 нг/г), корне жень-шеня (> 7000 нг/г), зверобое продырявленном (в листьях — 1750 нг/г, в цветках > 4000 нг/г), персидской ромашке (> 7000 нг/г) [8]. Также появилось сообщение, что широко используемая в китайской медицине акупунктура влияет на уровень МТ, повышая его ночную секрецию [9].

Локальная мелатонинергическая система обнаружена в коже животных и человека. МТ кожи участвует в процессах роста и пигментации волос, защищает клетки от воздействия ультрафиолета и других (экзо- и эндогенных) повреждающих факторов.

В последнее время появилось большое число работ, свидетельствующих, что значительным источником МТ являются энтерохромаффинные клетки слизистой кишечника. Причём больше всего их в двенадцатиперстной и прямой кишке. Концентрация МТ в слизистой кишечника по сравнению с кровью отличается на несколько порядков, и они не коррелируют (!) между собой. По некоторым данным, уровень МТ в кишечнике в 400 раз больше, чем в эпифизе и в 10–100 раз больше, чем в крови [10].

МТ обладает выраженными антиоксидантными свойствами и выступает поглотителем свободных радикалов. Причем активность этого природного антиоксиданта превосходит такие препараты, как витамин С и витамин Е. Показано, что побочные эффекты гипербарической оксигенации, изменения перекисных процессов при инфарктах эффективно подавляются введением МТ [11]. Есть многочисленные данные о защитном действии МТ при многих состояниях, вызванных оксидативным повреждением печени и почек [12], мозговых структур при инсультах.

МТ либо непосредственно проникает в клетки, где действует как антиоксидант, либо связывается с определенными белками, например, с кальмодулином, либо воздействует непосредственно на специфические рецепторы ядра и цитоплазматической мембраны. Рецепторы МТ, связанные с ядром, обнаружены в клетках иммунной системы — лимфоцитах и моноцитах.

Сейчас установлено три вида рецепторов мелатонина: МТ(1), МТ(2) — связаны с G-белками мембраны; МТ(3) — относятся к семейству хинон-редуктаз. У человека рецепторы МТ найдены в клетках многих органов: мозга, сетчатки глаза, сердечно-сосудистой системы, печени, желчного пузыря, кишечника, почек, иммунной системы, жировой ткани, простаты, эпителиальных клетках молочных желёз, яичников, миометрия и кожи. Интересно, что клетки трофобласта плаценты человека способны синтезировать МТ1- и МТ2-рецепторы и содержат ферменты, индуцирующие синтез МТ, причем их можно обнаружить в плаценте уже в первом триместре беременности. МТ в культуре клеток трофобласта человека высвобождает гонадотропин хориона человека (hCG), причем потенцирование выброса гормона hCG имеет место при физиологических концентрациях МТ. β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы также имеют МТ1-рецепторы. Действие МТ высвобождает инози-

тол-1,4,5-трифосфат (IP₃), ингибирует выработку цАМФ и способствует выходу инсулина.

МТ синтезируется из аминокислоты L-триптофана с помощью ферментов триптофан гидроксилазы (TPH, EC 1.14.16.4), декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC, EC 4.1.1.28), арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы) (AANAT, EC 2.3.1.37), гидроксииндол-O-метилтрансферазы (HIOMT, EC 2.1.1.4). Донором метильной группы выступает S-аденозилметионин, следовательно, функциональное состояние метильного цикла является важным фактором, влияющим на синтез МТ.

Долгое время считалось, что ключевым ферментом синтеза МТ в эпифизе является фермент AANAT. Это очень лабильный фермент, время полужизни которого составляет около 3 минут. Активность AANAT в гипофизе стимулируется в ночное время β- и α-адренорецепторами. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ активирует фермент фосфокиназу C, которая стабилизирует фермент AANAT путем специфического фосфорилирования молекулы белка. Недавно было показано, что потенцирование активности AANAT приводит к увеличению, в основном, длительности наработки МТ. Ключевую роль в амплитуде уровня синтеза МТ играет HIOMT, активность которого зависит от долговременной (сезонной) стимуляции β-адренорецепторов [13, 14]. По данным S. Steinlechner с соавт., активность HIOMT в осенний период увеличивается на ~80 % по сравнению с весной. Таким образом, AANAT участвует в кратковременных (циркадных) изменениях, тогда как активность HIOMT определяет уровень сезонных колебаний синтеза МТ. Физиологически это может быть оправдано тем, что AANAT, как и все метилтрансферазы, в большей степени зависим от факторов питания, температурная же регуляция связана с экспрессией HIOMT [13].

У человека ген HIOMT расположен в псевдоаутосомальной области X хромосомы. Его экспрессия в эпифизе достаточно высока в дневное время, но двукратно возрастает ночью. В эксперименте на культуре пинеалоцитов крысы показано, что его регуляцию осуществляет нейропептид Y (NPY), который в течение нескольких часов способен стимулировать активность HIOMT. В этом процессе принимают участие также ионы кальция и фосфокиназа C (PKC). Воздействие светом в ночное время очень быстро (~ в течение 20 минут) снижает уровень HIOMT мРНК. Регуляция активности HIOMT достаточно сложный процесс. Установлено, что в эпифизе крысы колебания изменений уровня HIOMT мРНК происходят в довольно широком диапазоне. Несколько дней содержания животных при непрерывном

освещении приводит к значительному (в 2–3 раза) подавлению активности фермента [15].

HIOMT мРНК обнаружена и в тромбоцитах человека. Возможно, эти данные служат объяснением того, что хирургическое удаление эпифиза не сказывается на уровне МТ, определяемом в слизистой кишечника, а введение триптофана при этом увеличивает концентрацию МТ в крови [16].

В качестве модулятора синтеза МТ пинеалоциты крысы используют L-глутамат (L-Glu). При связывании L-Glu с метаболитными глутаматными рецепторами класса II ингибируется NE-зависимое превращение цАМФ и как результат — снижается активность AANAT (до 70 %) и выброс МТ. Кроме того, L-Glu также ингибирует HIOMT, хотя этот процесс обратим и дозозависим: максимальное ингибирование наблюдается при концентрации глутаминовой кислоты свыше 0,4 мМ. При введении МТ пинеалоциты начинают секретировать L-Glu путем экзоцитоза, который по принципу обратной связи, ингибирует NE-зависимый синтез МТ. Этот эффект чрезвычайно важен в патогенезе заболеваний, при которых установлено повышение уровня гомоцистеина (ГЦ). Известно, что ГЦ и его производные (гомоцистеиновая кислота) являются агонистами метаболитных глутаматных рецепторов и при гипергомоцистеинемиях может происходить подавление выработки МТ. Журнал «Clinica Chimica Acta» (2011, Jul 8) анонсировал публикацию статьи Chen M. с соавторами «Detection of melatonin and homocysteine simultaneously in ulcerative colitis», в которой приведены данные о статистически достоверной обратной корреляции уровня Hcy и мелатонина в плазме крови больных язвенным колитом.

Пинеалоциты секретируют и L-аспартат (L-Asp), который также ингибирует NE-зависимую продукцию МТ и активность AANAT. Ингибирование это обратимое и дозозависимое; концентрации, требующиеся для 50 % ингибирования, составляют 150 и 175 мкМ соответственно.

МТ — липофильная молекула, она не задерживается в эпифизе и свободно выходит в спинномозговую жидкость и кровь. Время ее полужизни в кровотоке составляет около 20 минут. МТ быстро катаболизируется в печени до 6-гидрокси-мелатонина (с участием цитохрома P-450), сульфатируется в 6-сульфатоксимелатонин (6-OHMeIS) (у мышей — в 6-глюкуронилмелатонин) и экскретируется в мочу.

Кроме гидроксирования МТ существуют другие пути распада этого индоламина. Одним из них является окислительное расщепление пиррольного кольца под действием свободных радикалов с образованием N-ацетил-N-

формил-5-метоксикинурамина (AFMK). Возможно также образование AFMK посредством образования циклического 3-гидроксимелатонина (c3-hMEL). AFMK является центральным метаболитом окисления МТ в различных органах, за исключением печени. В центральной нервной системе AFMK превращается в N-ацетил-5-метоксикинурамин (AMK) при участии ариламиформамидазы и гемопероксидазы. Кинураминовый путь катаболизма МТ является основным в ЦНС. AMFK обладает не только антиоксидантным, но и выраженным бактерицидным действием внутри нейтрофилов, например, по отношению к *Staphylococcus aureus*. AMK обладает способностью легко и специфически поглощать оксид азота и пероксинитрит (OONO-). Еще одним метаболитом МТ является циклический 2-гидроксимелатонин (c2-hMEL), который деметируется в N-ацетилсеротонин, особенно при введении больших доз МТ.

Основным синхронизатором циркадно-го/сезонного ритма выброса МТ эпифизом у млекопитающих является nucleus suprachiasmaticus (SCN). Нейроны этого ядра в светлое время суток подавляют активность вегетативных нейронов nucleus paraventricularis (PVN) и ингибируют выработку МТ. В ночное время активируется PVN и через проекцию нервных окончаний в преганглиолярных симпатических нейронах интермедиолатеральной зоны спинного мозга активирует эпифиз. Нарушение структуры SCN приводит к развитию нарушений циркадного ритма при различных заболеваниях: сахарном диабете, гипертонии, депрессии, ревматоидном артрите и других системных заболеваниях, что дает основание изучать применение препаратов МТ в комплексной терапии заболеваний.

Основными клиническими проявлениями у женщин во время менопаузы являются нейровегетативные нарушения. Энтеральный прием МТ в течение 6 месяцев предотвращает эти проявления, восстанавливает менструальный цикл, улучшает функцию щитовидной железы, повышает уровень гонадотропина и подавляет депрессию, характерную для начального периода менопаузы [17]. Вероятно, благодаря способности к вазодилатации, МТ обладает гипотензивным эффектом, а также нормализует циркадное колебание кровяного давления у женщин при постоянном энтеральном приеме.

Известно, что этанол (даже в небольшой дозе) резко снижает фагоцитарную активность нейтрофилов, адгезию и уровень в крови нейтрофилов и лимфоцитов. МТ подавляет этот эффект этанола [18]. Кроме того, хронический прием этанола является причиной функциональных и структурных изменений нервной системы, приводящих к нарушению процессов запоминания и памяти, в частности,

путем подавления уровня молекул адгезии нервных клеток (NCAM). Совместное с этанолом введение МТ улучшает память и нормализует уровень NCAM [19].

Экзогенный МТ активирует клетки-киллеры и моноциты как в костном мозге, так и в селезенке с латентным периодом в 7–14 дней. Так как это компоненты неспецифической иммунной защиты, некоторые авторы считают, что МТ способен блокировать опухолевый рост и уничтожать зараженные вирусом клетки [20]. Однако Q. H. Yang с соавторами показал, что МТ способен восстанавливать процесс апоптоза раковых клеток молочной железы, печени и пролактин-секретирующей опухоли гипофиза [21]. Установлено, что МТ стимулирует синтез и высвобождение опиоидных пептидов и таким образом участвует в регуляции клеточного гемопоза и гуморального иммунитета [3]. Введение МТ при вакцинации потенцирует выработку специфических антител.

Известно, что при стрессовых и значительных физических нагрузках происходит активация провоспалительных факторов (цитокинов и эйкозаноидов), растет уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), повышается уровень лимфоцитов в крови. Липополисахариды (LPS) потенцируют эти эффекты — ситуация, которая может иметь место при неадекватных, истощающих защитные силы организма физических нагрузках. При этом нарастают проявления окислительного стресса, приводящие к нарушению целостности гематокишечного барьера и выходу в кровь LPS. То, что МТ подавляет провоспалительную реакцию в ответ на физическую нагрузку [22], следует иметь в виду при подготовке спортсменов и при восстановительных мероприятиях у людей, занятых тяжелым физическим трудом.

Мелатонин благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам способен снижать уровень повреждений слизистой желудка при воздействии многих повреждающих факторов: стресса, алкоголя, желчи и нестероидных противовоспалительных препаратов. Показана его высокая эффективность при терапии язвенных колитов [10].

Ранее мы уже упоминали о влиянии ГЦ на процессы синтеза МТ. Кроме этого, при повышении уровня ГЦ была найдена активация апоптоза нейронов в гипоталамусе. Причем ГЦ активирует выработку проапоптозного белка Вах и снижает уровень антиапоптозного белка Bcl-2, а также способствует расщеплению и фрагментации ДНК и ее поли (АДФ-рибозил) полимеризации. Введение МТ при гипергомоцистеинемии нормализует эти клеточные процессы и защищает нейроны гипоталамуса от разрушения [23].

Активация макрофагов при патологических состояниях приводит к повышению продукции оксида азота (NO). Этот процесс небезразличен для организма и может привести к развитию дегенеративных заболеваний. МТ подавляет эти изменения, ингибируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы макрофагов. Так, в эксперименте провоцирование колита у крыс приводило к накоплению в слизистой толстого кишечника NO и активации перекисных процессов. Введение фармакологических доз МТ предупреждало развитие повреждений *in vivo*, а также подавляло перекисное окисление и индукцию NO в культуре клеток толстого кишечника [24].

Благодаря интенсивным исследованиям последних лет стали появляться сообщения об успешном применении МТ при бактериальном менингите в качестве защиты нейронов мозга от повреждения, для нормализации сна и общего состояния при нарушении внимания и гиперактивности, при синдроме нарушений фаз сна, при мигренях и приступах головной боли, в комплексной терапии рассеянного склероза, при синдроме хронической усталости, при ночных приступах бронхиальной астмы, при фибромиалгиях, при синдроме раздраженной толстой кишки, при респираторном ди-стресс синдроме новорожденных [24–28].

Таким образом, изучение химико-биологических свойств мелатонина дает возможность широкого применения его в медицинской практике, поскольку экспериментальные данные подтверждают его положительное влияние на течение как физиологических процессов, так и нивелирование многих патологических состояний. К сожалению, остается менее изученным применение МТ в педиатрической практике, где его используют в основном в терапии умственных нарушений, нарушений сна и эпилепсии [29].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zimecki, M. The lunar cycle: effects on human and animal behavior and physiology / M. Zimecki // *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online). — 2006. — № 60. — P. 1–7.
2. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a para-coid, and an antioxidant vitamin / D. X. Tan [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2003. — Vol. 34, № 1. — P. 75–78.
3. Maestroni, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin / G. J. Maestroni // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — Vol. 10, № 3. — P. 467–476.
4. Melatonin cytotoxicity in human leukemia cells: relation with its pro-oxidant effect / M. Büyükcavci [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 73–79.
5. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels / E. S. Schemhammer [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 2. — P. 116–124.
6. Lee, C. O. Complementary and alternative medicines patients are talking about: melatonin / C. O. Lee // *Clin. J. Oncol. Nurs.* — 2006. — Vol. 10, № 1. — P. 105–107.
7. Effects of maternal deprivation on melatonin production and cognition in adolescent male and female rats / N. Uysal [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 555–560.

8. Melatonin in Chinese medicinal herbs / G. Chen [et al.] // *Life Sci.* — 2003. — Vol. 73, № 1. — P. 19–26.
9. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report / D. W. Spence [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 16, № 1. — P. 19–28.
10. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis / C. Chojnacki [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 62, № 3. — P. 327–334.
11. Short- and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery / A. Lochner [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 1. — P. 56–63.
12. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats / F. Oktem [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2006. — Vol. 33, № 1–2. — P. 95–101.
13. Mechanisms regulating the marked seasonal variation in melatonin synthesis in the European hamster pineal gland / M. L. Garidou [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, № 4. — P. 1043–1052.
14. Ribelayga, C. HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster / C. Ribelayga, P. Pévet, V. Simonneaux // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, № 5. — P. 1339–1345.
15. Photoneural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: an analysis of its complex relationship with HIOMT activity / C. Ribelayga [et al.] // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140, № 3. — P. 1375–1384.
16. Modulation of pancreatic enzyme secretion by melatonin and its precursor, L-tryptophan. Role of CCK and afferent nerves / A. Leja-Szapak [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 55, № 2. — P. 33–46.
17. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience / G. Bellipanni [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1057. — P. 393–402.
18. Hriscu, M. L. Modulatory factors of circadian phagocytic activity / M. L. Hriscu // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005. — № 1057. — P. 403–430.
19. Baydas, G. Comparison of the impact of melatonin on chronic ethanol-induced learning and memory impairment between young and aged rats / G. Baydas, A. Yasar, M. Tuzcu // *J. Pineal. Res.* — 2005. — Vol. 39, № 4. — P. 346–352.
20. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms / V. Srinivasan [et al.] // *Integr. Cancer. Ther.* — 2008. — Vol. 7, № 3. — P. 189–203.
21. Inhibitory effects of melatonin on the growth of pituitary prolactin-secreting tumor in rats / Q. H. Yang [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 3. — P. 230–235.
22. Johe, P. D. The *in vivo* effect of melatonin on cellular activation processes in human blood during strenuous physical exercise / P. D. Johe, B. Østerud // *J. Pineal. Res.* — 2005. — Vol. 39, № 3. — P. 324–330.
23. Melatonin prevents hyperhomocysteinemia and neural lipid peroxidation induced by methionine intake / M. Bouzouf [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2005. — Vol. 2, № 2. — P. 175–178.
24. Change of nitric oxide in experimental colitis and its inhibition by melatonin *in vivo* and *in vitro* / Q. Mei [et al.] // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81, № 960. — P. 667–672.
25. Betancourt-Fursow de Jiménez, Y.M. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders / Y. M. Betancourt-Fursow de Jiménez, J. C. Jiménez-León, C. S. Jiménez-Betancourt // *Rev. Neurol.* — 2006. — Vol. 42, № 2. — P. 37–51.
26. Sutherland, E. R. Nocturnal asthma / E. R. Sutherland // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116, № 6. — P. 1179–1186.
27. Grandgirard, D. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis / D. Grandgirard, S. L. Leib // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2006. — Vol. 18, № 2. — P. 112–118.
28. Todisco, M. Effectiveness of a treatment based on melatonin in five patients with systemic sclerosis / M. Todisco // *Am. J. Ther.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 84–87.
29. Sánchez-Barceló, E. J. Clinical uses of melatonin in pediatrics / E. J. Sánchez-Barceló, M. D. Mediavilla, R. J. Reiter // *Int. J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 892624.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.15-07:616.12-008-036.886

**АЛГОРИТМ СКРИНИНГА И МОНИТОРИРОВАНИЯ БСК
СРЕДИ ЦЕЛЕВЫХ ГРУПП ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
КАК ПУТЬ СНИЖЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ****А. Л. Лопатина, Т. М. Шаршакова****Гомельский областной клинический кардиологический диспансер
Гомельский государственный медицинский университет**

Авторами проведено изучение региональных особенностей причин смерти и предложен алгоритм скрининга и мониторинга БСК среди выделенных целевых групп высокого кардиоваскулярного риска.

Разработанный алгоритм скрининга и мониторинга БСК для целевых групп высокого кардиоваскулярного риска позволяет повысить эффективность диспансеризации с целью снижения преждевременной смертности.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, трудоспособное население, преждевременная смертность, группы высокого кардиоваскулярного риска, алгоритм скрининга.

**ALGORITHM FOR SCREENING AND MONITORING OF BLOOD CIRCULATION
DISEASES AMONG TARGET GROUPS OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK
AS A WAY TO DECREASE THE UNTIMELY DEATH RATE****A. L. Lopatina, T. M. Sharshakova****Gomel Regional Clinical Dispensary
Gomel State Medical University**

The authors have performed the study of the regional peculiar features of death causes and proposed the algorithm for screening and monitoring of blood circulation diseases (BCD) among the singled-out target groups of high cardiovascular risk.

The developed algorithm for screening and monitoring of blood circulation diseases for the target groups of high cardiovascular risk makes it possible to increase the efficacy of the prophylactic medical examination aimed to decrease the untimely death rate.

Key words: blood circulation diseases, death rate, able-bodied population, untimely death, groups of high cardiovascular risk, algorithm for screening.

Болезни системы кровообращения определяют высокий уровень смертности населения, являются основной причиной инвалидности, играют существенную роль в снижении ожидаемой продолжительности жизни.

В Республике Беларусь как и во всех странах Европейского региона уделяется большое внимание разработке и реализации системы специальных мер, направленных на эффективное предупреждение поражений сердечно-сосудистой системы: раннее выявление, адекватное лечение и реабилитация лиц, страдающих кардиальной патологией (Э. А. Вальчук, 2008; Н. Н. Пилипцевич, 2008; И. В. Малахова, Т. В. Калинина, 2009; М. В. Щавелева, 2009).

Снижение смертности трудоспособного населения от болезней системы кровообращения является важной задачей.

В условиях социально-экономических реформ, обостривших влияние многих социально-гигиенических факторов на здоровье населения, требуются как исследования факторов риска заболеваемости населения БСК, так и поиск новых путей совершенствования организации медицинской помощи и профилактики данной патологии с целью снижения преждевременной смертности [1].

Анализ нормативно-правовой базы, а также сложившейся в системе здравоохранения практики показал, что определенной системы в организации скрининга и мониторинга

болезней системы кровообращения до настоящего времени не разработано.

Нами оценен прижизненный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 10 лет среди умерших в трудоспособном возрасте от болезней системы кровообращения (по данным первичной медицинской документации). Оценка риска произведена с учетом пола, возраста, статуса курения, артериального давления и общего холестерина. По шкале SCORE низкому риску соответствует вероятность смерти в течение ближайших 10 лет < 5 %, среднему риску — 5–9 %, высокому риску — 10–14 % и очень высокому > 15 %.

Проанализировано 212 амбулаторных карт умерших от ССЗ за период 2008–2009 гг. Выборка сделана с учетом полноты клинико-инструментального обследования.

Из 212 проанализированных случаев смерти от ССЗ 181 случай относится к лицам мужского пола, 31 случай — лицам женского пола, что составило 85,4 и 14,6 % соответственно.

Установлено, что низкий риск (< 5 %) имели 37,8 %, средний (5–9 %) — 45,3 %, высокий (10–14 %) — 15,1 %, очень высокий (> 15 %) — 1,9 %.

Полученные в результате ретроспективного анализа данные об уровне 10-летнего прижизненного риска ССЗ среди умерших в 2008–2009 гг. позволяют сделать вывод о необходимости учета социального статуса (уровень образования, профессия, брачный статус), а также наличия злоупотребления алкоголем как фактора риска при оценке риска смерти от ССЗ.

Анализ смертности населения трудоспособного возраста по профессиональному признаку установил, что наибольший удельный вес принадлежит рабочим промышленных предприятий, лицам, временно не занятым работой, и сельскохозяйственным рабочим. Так,

в 2007 г. среди умерших доля рабочих промышленных предприятий составила 32,2 %, в 2008 г. — 39,7 %, а в 2009 г. — 37,3 %, доля временно не занятых работой составила в 2007 г. — 34,7 %, в 2008 г. — 33,4 %, в 2009 г. — 32,1 %, сельскохозяйственных рабочих в 2007 г. — 14,3 %, в 2008 г. — 12,4 %, в 2009 г. — 15,5 %. Отмечены статистически значимые изменения в структуре смертности по профессиональному признаку в 2009 г. по сравнению с 2007 г.: увеличение доли промышленных рабочих и уменьшение доли временно не занятых работой ($\chi^2 = 80,93$; $p < 0,001$).

Показатели смертности от БСК промышленных и сельскохозяйственных рабочих значительно превышают аналогичные показатели трудоспособного населения. Так, показатели смертности от БСК промышленных рабочих трудоспособного возраста (с достоверностью до 95 %) превышали аналогичные показатели трудоспособного населения в 2007 г. от 1,2 до 1,6 раза, в 2008 г. — от 1,5 до 2,0, а показатели смертности от БСК сельскохозяйственных рабочих трудоспособного возраста в 2007 г. — от 1,3 до 1,9, в 2008 г. — от 1,1 до 1,7 раза соответственно. Смертность от БСК мужчин трудоспособного возраста, являвшихся промышленными рабочими, в 2007 г. от 1,2 до 1,6, а в 2008 г. от 1,5 до 2,0 раза превышала смертность от БСК мужчин трудоспособного возраста, а являвшихся сельскохозяйственными рабочими — в 2007 г. от 1,1 до 1,7, а в 2008 г. от 1,0 до 1,6 соответственно. Смертность женщин трудоспособного возраста от БСК, являвшихся промышленными и сельскохозяйственными рабочими, значимо не отличается от смертности женщин трудоспособного возраста (с достоверностью до 95 %) (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика показателей смертности населения трудоспособного возраста в зависимости от профессии и пола за 2007, 2008 гг.

Год	Показатель	Рабочие промышленных предприятий	В том числе		Рабочие сельскохозяйственных предприятий	В том числе	
			мужчины	женщины		мужчины	женщины
2007	P (0/0000)	239,5	398,0	37,8	264,2	391,9	79,5
	mp	± 11,92	± 20,51	± 7,14	± 19,72	± 31,22	± 16,94
	Доверительный интервал	216,1÷ 262,9	357,8÷ 438,2	23,8÷ 51,8	225,5÷ 302,9	330,7÷ 453,1	46,3÷ 112,7
2008	P (0/0000)	303,8	506,4	48,4	248,8	380,6	66,3
	mp	± 13,42	± 23,18	± 8,06	± 19,58	± 31,77	± 15,63
	Доверительный интервал	277,5÷ 330,1	461,0÷ 551,8	32,6÷ 64,2	210,4÷ 287,2	318,3÷ 442,9	35,7÷ 96,9

На основании проведенного нами исследования среди умерших в трудоспособном возрасте

выделены группы высокого прижизненного риска развития ССЗ и их фатальных осложнений:

- 1 — по половому признаку: мужчины;
- 2 — по возрасту: лица с 30 до 60 лет;
- 3 — по профессиональному признаку: рабочие промышленных предприятий; рабочие сельскохозяйственного производства; временно не занятые работой;
- 4 — по уровню образования: не имеющие высшего образования;
- 5 — по брачному статусу: не состоящие в браке.

Учитывая вышеперечисленные признаки, мы сформировали целевые группы высокого кардиоваскулярного риска для проведения скрининга ССЗ, что дает возможность проводить в указанных группах своевременную диспансеризацию.

Скрининг БСК следует приурочить к проведению предварительных и периодических медицинских осмотров. В настоящее время методология ежегодных регламентных медосмотров работающих не позволяет выявлять начальные формы коронарной патологии. Это происходит частично из-за низкой медицинской активности и грамотности населения, незаинтересованности людей в выявлении заболевания вследствие боязни потерять рабочее место. В итоге работник в ходе периодических медицинских осмотров часто скрывает имеющиеся проблемы со здоровьем от врача, а иногда даже пытается симулировать состояние благополучия.

Если диагноз гипертонической болезни поставить сравнительно легко, так как современные критерии просты и убедительны, то физикальное исследование при ишемической болезни малоинформативно. Обычно удается выявить лишь факторы риска и симптомы осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Сбор анамнеза по вышеназванным причинам у работников, подлежащих периодическому медицинскому осмотру, часто проблематичен. При стабильной ИБС диагностическое значение электрокардиограммы, зарегистрированной в покое, невелико, поскольку вне нагрузки специфические признаки ишемии миокарда обычно отсутствуют. Из обширного перечня лабораторных исследований лишь немногие обладают диагностической и прогностической ценностью при ССЗ. К числу наиболее важных следует отнести показатели липидного спектра крови [2].

Отмеченным отставанием клинических проявлений болезни от развития структурных изменений и обусловлен тот доклинический период, которому необходимо уделять большое внимание. Выявление ССЗ на доклинической стадии и своевременная адекватная коррекция регистрируемых нарушений ведут к существенному снижению затрат на лечение манифестирующих заболеваний и их осложнений (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), в перспективе позволяют достичь снижения показателей смертно-

сти по классу болезней ССС и за счет внедрения системы профилактических мероприятий.

В этой связи возникает потребность в разработке высокоинформативного современного алгоритма обследования, позволяющего объективно оценить состояние ССС, выявить ССЗ в целевых группах на стадии формирования патологии, а не после манифестации клинических осложнений.

С учетом существующих подходов к диагностике и лечению болезней системы кровообращения нами разработан алгоритм скрининга и мониторинга болезней системы кровообращения среди выделенных целевых групп.

Для проведения скрининга БСК мы предлагаем следующую этапность.

Первый этап. Клинический осмотр пациента, заполнение карты регистрации факторов риска, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинический осмотр включает:

- осмотр врачом-терапевтом с заполнением карты регистрации факторов риска ССЗ;
- запись ЭКГ в покое;
- осмотр окулиста;
- биохимический анализ крови с определением концентрации глюкозы, показателей липидного спектра (для определения биохимических показателей пунктировать локтевую вену натощак после 16 ч. голодания);
- наличие ГБ (стаж ГБ выяснять из данных анамнеза и уточнять по медицинской документации);
- определение ИМТ (за избыточную массу тела принимать значения ИМТ для мужчин $> 29 \text{ кг/м}^2$, для женщин $> 30 \text{ кг/м}^2$);
- физическая активность (определяется соответственно по самооценкам больных);
- статус курения, наличие отягощенной наследственности и сахарного диабета (выяснить по данным анамнеза и по медицинской документации);
- уровень психологического напряжения оценивать с использованием шкалы психологического стресса Ридера (повышение психоэмоционального напряжения регистрировать при среднем балле по опроснику менее 3 для мужчин и менее 2,8 — для женщин);

Второй этап. Лица, имеющие 3 и более факторов риска ССЗ, должны быть осмотрены кардиологом для подтверждения выявленных нарушений и направлены на дообследование.

Дообследование включает:

- УЗИ сердца и периферических сосудов;
- велоэргометрию;
- холтеровское мониторирование артериального давления (АД) и ЭКГ;
- наблюдение за уровнем АД;

— определение индекса коронарного кальция по методу А. Agatston.

По результатам двух этапов скрининга лица с впервые выявленными ССЗ поступают на диспансерный учет.

Третий этап. Осуществление диспансерного наблюдения за выявленными больными и лицами из группы риска ССЗ (дислипидемии, ожирение с проявлениями метаболического синдрома) с назначением высокоэффективных современных лекарственных средств.

Проведение скрининга и мониторингования БСК среди выявленных целевых групп высокого риска позволяет снизить в них преждевременную смертность.

Выводы

1. Полученные в результате ретроспективного анализа данные об уровне 10-летнего прижизненного риска ССЗ среди умерших

позволяют сделать вывод о необходимости учета социального статуса (уровень образования, профессия, брачный статус), а также наличия злоупотребления алкоголем как фактора риска при оценке риска смерти от ССЗ.

2. Разработанный алгоритм скрининга и мониторингования БСК для целевых групп высокого кардиоваскулярного риска позволяет повысить эффективность диспансеризации с целью снижения преждевременной смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Потемкина, Р. А. Разработка системы мониторингования поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний / Р. А. Потемкина, И. С. Глазунов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2007. — № 2. — С. 7–22.

2. Мамедов, М. Н. Оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых лиц трудоспособного возраста: уроки исследования КРОССВОРД / М. Н. Мамедов, А. Д. Деев // Кардиология. — 2008. — № 10. — С. 28–33.

Поступила 20.09.2011

УДК 614.876.06:621.039.

О СОЗДАНИИ КАТАЛОГА СРЕДНИХ ГОДОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ, РАСПОЛОЖЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Н. Г. Власова, А. М. Скрыбин

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

Для проведения зонирования населенных пунктов Республики Беларусь на основании данных о средней годовой эффективной дозе (СГЭД) облучения и средней плотности загрязнения территории населенного пункта радионуклидами цезия-137, стронция-90 и плутония-238, 239, 240 был создан Каталог СГЭД. Предварительно была разработана методика оценки СГЭД облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь, загрязненных чернобыльскими радионуклидами. Экономическая эффективность использования разработанной методики оценки СГЭД составила 637 572 000 белорусских рублей на каждые 5 лет. СГЭД облучения превысила 1 мЗв/год в 191 НП Беларуси из 2613, в которых проживает 48 128 человек. По Каталогу СГЭД с учетом плотности загрязнения территории НП принято постановление Совета Министров Республики Беларусь № 132 от 01.02.2010 г. «Об утверждении перечня населенных пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения».

Ключевые слова: населенный пункт, средняя годовая эффективная доза, Каталог доз.

CATALOGUE OF AVERAGE ANNUAL EFFECTIVE DOSE FOR RESIDENTS OF THE SETTLEMENTS SITUATED ON THE TERRITORIES CONTAMINATED AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

N. G. Vlasova, A. M. Skryabin

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The Catalogue of Average Annual Effective Dose (AAED) has been created to carry out zoning of the settlements of the Republic of Belarus on the basis of the data on Average annual effective dose (AAED) and the average density of soil contamination in the settlement by radionuclides ^{137}Cs , ^{90}Sr and $^{232, 239, 240}\text{Pu}$. The method of AAED assessment had been preliminary developed to assess the radiation dose of the residents in the Byelorussian settlements contaminated with Chernobyl radionuclides. The cost-efficacy of the use of the AAED assessment method made up 637 572 000 Belarusian roubles for every 5 years. The AAED of the irradiation exceeded 1 mSv/year for 191 Byelorussian settlements with 48 128 residents among from 2613. Resolution № 132 of the Council of Ministers of 01.02.2010 «On establishment of a list of settlements and objects situated in radiocontaminated

zones» was approved according to the Catalogue of AAED with the account of the density of the soil contamination in the settlements.

Key words: settlement, average annual effective dose, Catalogue.

Введение

Согласно закону Республики Беларусь «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС» (12.11.1991 г., г. Минск, № 1227 – XII) [1], радиационная обстановка в населенных пунктах (НП), подвергшихся загрязнению радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС, в настоящее время (отдаленный период после аварии) определяется значением плотности загрязнения территории долгоживущими радионуклидами цезия-137, стронция-90, плутония-238, 239, 240 и величиной средней годовой эффективной дозы (СГЭД) облучения жителей населенных пунктов. Дозы внешнего и внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, обусловлены, в основном, содержанием цезия-137 в объектах окружающей среды и поступлением его

в организм человека с продуктами питания местного произрастания и производства. Вклад других радионуклидов (стронция-90 и плутония-238, 239, 240) в СГЭД облучения жителей НП, расположенных на загрязненных территориях, не превышает сотой доли от 1 мЗв/год.

Действительно, по результатам проведенных радиохимических исследований 57 проб молока, отобранных в течение 2008 г. в 23 НП Брагинского, Наровлянского и Хойникского районов Гомельской области, в которых было отмечено превышение нормативного значения РДУ-99 содержания ^{90}Sr (3,7 Бк/л), были оценены дозы внутреннего облучения жителей ряда НП. Следует отметить, что расчеты проведены для случаев превышения содержания радионуклида в молоке, регламентированного РДУ-99.

Результаты оценок дозы внутреннего облучения от радионуклида ^{90}Sr представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Средняя доза внутреннего облучения жителей населенных пунктов Брагинского, Наровлянского и Хойникского районов от ^{90}Sr

Район	Населенный пункт	Плотность загрязнения ^{137}Cs , Ки/км ²	Средняя удельная активность ^{90}Sr в молоке, Бк/л	Доза внутреннего облучения от ^{90}Sr , мЗв/год
Брагинский	Гдень	1,90	2,26	0,006
Брагинский	Котловица	2,52	3,56	0,010
Брагинский	Червоное Поле	6,00	2,76	0,008
Брагинский	Дубровное	9,79	3,94	0,011
Брагинский	Бакуны	7,25	4,73	0,013
Брагинский	Грушное	2,33	3,85	0,011
Брагинский	Двор-Савичи	4,04	3,47	0,010
Брагинский	Комарин	2,05	2,85	0,008
Наровлянский	Конотоп	14,04	3,69	0,010
Наровлянский	Киров	13,71	3,51	0,010
Наровлянский	Хоменки	13,85	3,59	0,010
Хойникский	Туневщина	2,85	2,75	0,008
Хойникский	Хвойное	2,41	3,62	0,010
Хойникский	Моклище	2,12	3,24	0,009
Хойникский	Корневка	2,98	3,54	0,010
Хойникский	Дворище	10,45	4,49	0,013
Хойникский	Новоселки	9,92	3,90	0,011
Хойникский	Храпково	5,33	3,80	0,011
Хойникский	Кливы	2,84	3,68	0,010
Хойникский	Велетин	6,16	3,55	0,010
Хойникский	Звезятское	6,87	3,26	0,009
Хойникский	Хойники	2,30	3,86	0,011

Как видно из представленных в таблице 1 данных, доза внутреннего облучения от стронция-90 у жителей обследованных населенных

пунктов не превышает сотых долей от 1 мЗв/год и составляет в среднем 0,01 мЗв/год.

Поэтому при расчете средней годовой эффективной дозы облучения представляется целесообразным учитывать вклад стронция-90 в СГЭД облучения.

Источником формирования дозы внешнего облучения является гамма-излучение цезия-137, который распределен по профилю почвы; источник формирования дозы внутреннего облучения — гамма-излучение цезия-137, инкорпорированного в организме человека, поступившего с рационом питания.

Обоснование методики оценки СГЭД

Отнесение населенных пунктов к зонам радиоактивного загрязнения проводится в соответствии с законами [1, 2].

Начиная с 1992 г., с 5-летней периодичностью в Республике Беларусь создавались Каталоги доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения. В методике оценки доз внутреннего облучения, на основе которых разрабатывали Каталоги, закладывался определенный уровень консерватизма, который учитывал возможные естественные вариации величины дозы внутреннего облучения на протяжении времени действия Каталога (5 лет), обусловленные цикличностью урожайности грибов и лесных ягод, различными погодными условиями в пастбищный период этих лет, урожайностью зерновых культур, картофеля и овощей в общественном секторе и личных подсобных хозяйствах.

Отнесение населенных пунктов к зонам радиоактивного загрязнения, установленным законодательством Республики Беларусь, проводится 1 раз в 5 лет на основании данных о средней годовой эффективной дозе облучения и средней плотности загрязнения территории населенного пункта радионуклидами цезия-137, стронция-90 и плутония-238, 239, 240. Последнее было выполнено в 2004 г.

В отдаленном периоде после Чернобыльской аварии происходит изменение радиационной обстановки в населенных пунктах, расположенных на загрязненных вследствие аварии территориях, в силу физического распада радионуклидов и их перераспределения в почвенном плодородном слое, и, соответственно, изменение дозы облучения населения.

В ходе постоянно проводимых исследований появились новые инструментальные данные определения доз внутреннего и внешнего облучения, которые позволяют разрабатывать современные, более точные методы оценки средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных на загрязненных территориях.

Вместо инструкции по применению 2004 г. [3] разработана новая, где учитываются накопленные за период 2005–2008 гг. данные инди-

видуальной дозиметрии внешнего и внутреннего облучения населения, а также приведены в соответствие с новейшими международными подходами, рекомендованными МКРЗ (публикации МКРЗ № 101, 103.) [4, 5] и Международными стандартами безопасности (Серия изданий по безопасности №115 МАГАТЭ) методы оценки доз облучения.

Отличие методики оценки СГЭД от ранее разработанных методик

Все ранее разработанные методики оценки средней годовой эффективной дозы облучения, за исключением инструкции по применению 2004 г., использовали модели, основанные на потреблении загрязненного молока, моделирующего всю мясо-молочную и лесную часть рациона, и картофеля, который моделирует продукты питания растительного происхождения.

В основу инструкции по применению 2004 г. и нынешней инструкции положены результаты СИЧ-измерений. Результаты СИЧ-измерений являются интегральным показателем уже поступившего в организм человека с продуктами питания цезия-137.

Разработанная инструкция по применению [6] в части СГЭД внутреннего облучения основана на регрессионной зависимости поступления цезия-137 в организм с рационом питания, оцененного по результатам СИЧ-измерений, от средней плотности загрязнения территории населенного пункта.

Оценка СГЭД облучения жителей населенных пунктов

СГЭД облучения населения — сумма средней эффективной дозы внешнего облучения, полученной за календарный год, и ожидаемой средней эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же год, рассчитываемая как средняя доза для всего населения, проживающего на конкретной территории, за полный календарный год.

Исходные данные для расчета дозы внешнего облучения:

- плотность загрязнения территории населенных пунктов.

Исходные данные для расчета дозы внутреннего облучения:

- результаты СИЧ-измерений содержания цезия-137 в организме жителей НП «Базы данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.», регистрационное свидетельство № 5870900637 от 20 мая 2009 г., сформированной в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»;

- плотность загрязнения территории населенных пунктов.

Средняя годовая эффективная доза внешнего облучения жителей НП типа s определяется формулой:

$$E^{ext} = KF_s \cdot \sigma_{Cs}$$

где KF_s — коэффициент связи средней плотности загрязнения территории НП типа s со средней годовой эффективной дозой внешнего облучения жителей НП, мЗв/(кБк м⁻²) (мЗв/(Ки км⁻²)); σ_{Cs} — средняя плотность загрязнения территории НП цезием-137, кБк/м² (Ки/км²).

Средняя годовая эффективная доза внутреннего облучения оценивается 2 способами.

При достаточном количестве данных СИЧ-измерений содержания цезия-137 в организме жителей НП среднюю эффективную дозу внутреннего облучения E^{int} рассчитывают по формуле:

$$E^{int} = \frac{1}{n} \cdot \sum_i E_i^{int}$$

где n — численность обследуемых жителей населенного пункта; E_i^{int} — эффективная доза внутреннего облучения i -го жителя, мЗв/год.

В случае отсутствия или недостатка данных СИЧ-измерений средняя годовая эффективная доза внутреннего облучения оценивается по среднему суточному поступлению цезия-137 в организм жителей населенного пункта.

Среднее суточное поступление цезия-137 в организм жителей населенного пункта (q) определяется по уравнению линейной регрессии вида [7]:

$$q = a + b + \sigma_{Cs}$$

где q — среднее суточное поступление цезия-137 в организм, Бк/сутки; a и b — эмпирически полученные для каждого из трех регионов коэффициенты связи поступления цезия-137 с плотностью загрязнения территории населенного пункта цезием-137; σ_{Cs} — средняя плотность загрязнения территории населенного пункта цезием-137, кБк/м².

Инструкция по применению была использована в качестве методической основы оценки средних годовых эффективных доз облучения жителей НП, расположенных на загрязненных радионуклидами территориях, и создания Каталога доз.

В публикации МКРЗ № 103 отдаленный период после аварии относится к понятию «текущее облучение» [5]. В этих условиях с применением требований публикации МКРЗ № 101 вводится понятие репрезентативного человека как представительного члена наиболее облучаемой критической группы жителей населенных пунктов [4]. Критическая группа составляет в среднем 10 % ($\pm 1,5$ %) наиболее облучаемых

лиц среди жителей каждого НП [8]. Средняя годовая доза внутреннего облучения критической группы отличается от средней в НП дозы в 3 (± 15 %) раза [7].

Согласно Инструкции, оценка СГЭД внешнего облучения проведена для наиболее облучаемой (критической) группы из взрослых жителей конкретного населенного пункта: рабочих сельскохозяйственных профессий, что обеспечивает исключение недооценки дозы внешнего облучения жителей загрязненных территорий. Оценка СГЭД внутреннего облучения проведена двумя способами: по среднему значению в критической группе дозы внутреннего облучения, оцененному по результатам достаточного количества непосредственных СИЧ-измерений в НП, т. е. с учетом консервативности оценки среднего значения (для исключения недооценки дозы). Второй способ оценки СГЭД внутреннего облучения — по регрессионной модели для каждого из 3 регионов, образованных по предварительно выполненной классификации с учетом условий формирования дозы внутреннего облучения критической группы каждого НП, т. е. с тем же консерватизмом, заложенным в исходных данных модели.

Таким образом, рассчитанная суммарная СГЭД по НП в 2,2–2,5 раза может превышать среднюю фактическую дозу облучения жителей НП. Заложенный в алгоритм расчета дозы консерватизм позволяет избежать ее недооценки.

В разработанном издании Каталога доз представлены оценки СГЭД облучения жителей 148 НП Брестской, 2 НП Витебской, 1403 НП Гомельской, 125 НП Гродненской, 151 НП Минской и 784 НП Могилевской областей Беларуси, расположенных на территории радиоактивного загрязнения [9].

В Каталоге доз представлены: административная принадлежность населенного пункта (область, район, сельсовет), признак категории населенного пункта (деревня, поселок и др.), наименование населенного пункта, оценки СГЭД внешнего и внутреннего облучения, а также суммарная средняя годовая эффективная доза облучения.

Анализ результатов оценки СГЭД облучения жителей НП, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения

В таблице 2 представлено распределение населенных пунктов и численности жителей по дозовым диапазонам, превышающим и равным 1 мЗв/год, по областям Беларуси.

Таблица 2 — Распределение населенных пунктов и численности населения Беларуси по дозовым диапазонам, превышающим и равным 1 мЗв/год

Диапазон средних годовых доз, мЗв/год	Область	Количество НП	Численность проживающего населения, чел.
> 1	Брестская	5	4841
	Гомельская	142	39844
	Могилевская	44	3443
	Итого	191	48128

= 1	Гомельская	2	6214
> 1 – < 2	Брестская	5	4841
	Гомельская	120	37196
	Могилевская	38	3362
	Итого	165	45399
≥ 2 – < 3	Гомельская	17	2132
	Могилевская	4	78
	Итого	21	2210
≥ 3 – < 4	Гомельская	1	1
	Могилевская	2	3
	Итого	3	4
≥ 4	Гомельская	4	515

Как видно из данных таблицы 2, по Каталогу доз 2009 г. суммарная годовая эффективная доза облучения превысила 1 мЗв/год в 191 НП Беларуси из 2613, в которых проживает 48 128 человек, в 2 НП СГЭД равна 1 мЗв/год. Ни в одном из населенных пунктов СГЭД облучения не превысила 5 мЗв/год.

Проведен сравнительный анализ СГЭД облучения жителей НП, находящихся в зонах

радиоактивного загрязнения, представленных в Каталогах 1992, 2004 и 2009 гг. На рисунке 1 представлены интегральные распределения СГЭД жителей НП, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения, соответствующие трем периодам. Как видно на рисунке 1 и по данным таблицы 3, наблюдается общая тенденция к снижению текущих доз облучения.

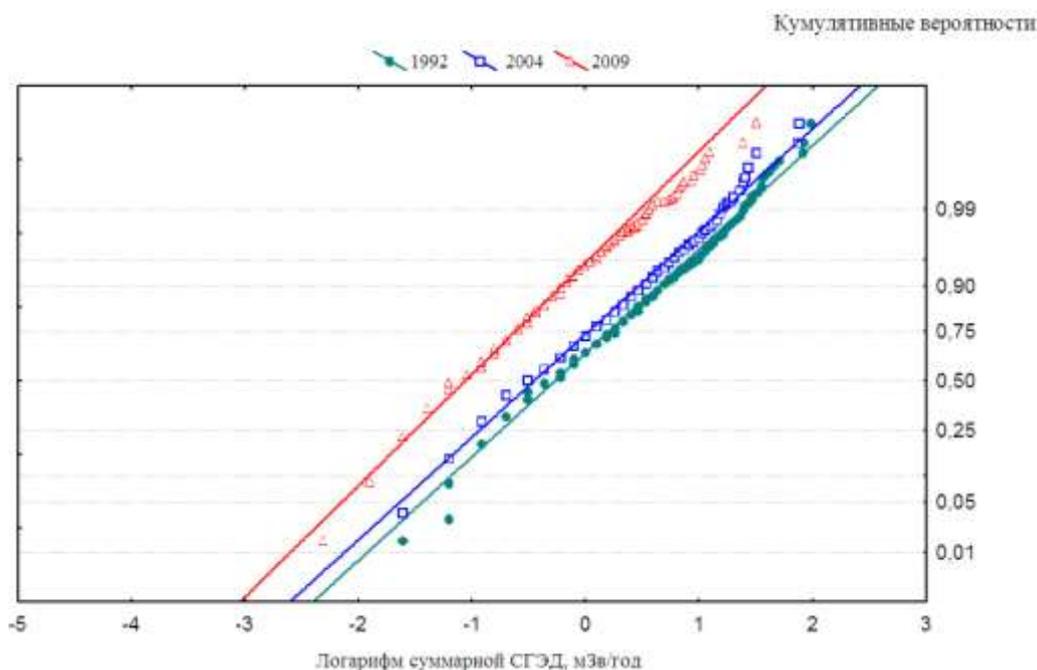


Рисунок 1 — Интегральное распределение СГЭД облучения жителей НП, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения

Как видно из данных таблицы 3, близкие значения стандартного геометрического отклонения распределения СГЭД трех Каталогов и практиче-

ски параллельность интегральных распределений (рисунок 1) свидетельствуют об адекватности выбранного методического подхода к оценке доз.

Таблица 3 — Параметры распределения СГЭД облучения жителей населенных пунктов, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения

Параметр	СГЭД (суммарная)		
	1992 г.	2004 г.	2009 г.
Среднее, мЗв/год	0,99	0,83	0,46
Медиана, мЗв/год	0,70	0,59	0,35
Стандартное геометрическое отклонение	2,01	1,99	1,83
Нижняя граница ошибки среднего, мЗв/год	0,35	0,30	0,19

Верхняя граница ошибки среднего, мЗв/год	1,41	1,17	0,64
--	------	------	------

Была оценена экономическая эффективность использования разработанной методики оценки СГЭД. Как известно, для оценки дозы внутреннего облучения по традиционной методике необходимо было провести сбор и спектрометрический анализ 15 проб молока и 5 проб картофеля в каждом из 2613 НП, подлежащих зонированию. Стоимость проведения анализа одной пробы пищевого продукта составляет 12 200 белорусских рублей в ценах 2008 г. Таким образом, экономические затраты составили 637 572 000 белорусских рублей, причем, эта оценка без учета оплаты труда по организации и сбору проб в НП, доставки проб с места отбора. В то же время для разработки предложенной методики оценки СГЭД было достаточно «Базы данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь».

Данные Каталога наряду с плотностью загрязнения территории НП стали основанием для принятия постановления Совета Министров Республики Беларусь № 132 от 01.02.2010 г. «Об утверждении перечня населенных пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Закон Республики Беларусь «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС», 12.11.1991 г. — г. Минск, № 1227–XII.
2. Закон Республики Беларусь «О социальной защите граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС», 22.02.1991 г. — г. Минск, 634–XII.
3. Методика определения средних годовых эффективных доз облучения населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами вследствие Чернобыльской катастрофы № 22-0304, утв. МЗ РБ 12.03.04. — Гомель, 2004. — 10 с.
4. Assessing Dose of the Representative Person for the Purpose of Radiation Protection of the Public and The Optimization of Radiological Protection: Broadening the Process / Publication 101 of the ICR / Published by Elsevier Ltd. — 2006.
5. The Recommendations of the International Commission of Radioecological Protection / Publication 103 of the ICR / Editor J. Valentin. — 2007.
6. Оценка средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, для отнесения к зонам радиоактивного загрязнения по Постановлению Совета Министров Республики Беларусь. Инструкция по применению № 044-0508: утв. МЗ РБ 27.06.08. — Гомель, 2008. — 16 с.
7. Власова, Н. Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н. Г. Власова, Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2009. — № 4. — С. 397–406.
8. Радиационный мониторинг облучения населения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС. Отчет по ТС проекту RER/9/074 // МАГАТЭ. — Вена, Австрия, 2007. — 119 с.
9. Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь, утв. МЗ РБ 18.08.09. — Гомель, 2009. — 86 с.

Поступила 02.09.2011

УДК 611:612:797.12](476.2) СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГРЕБЦОВ-АКАДЕМИСТОВ И ГРЕБЦОВ НА БАЙДАРКАХ И КАНОЭ ШКОЛЫ ОЛИМПИЙСКОГО РЕЗЕРВА ГОРОДА МОЗЫРЯ

Н. Э. Пикуза, В. Н. Жданович

Мозырский государственный педагогический университет имени И. П. Шамякина
Гомельский государственный медицинский университет

Современный уровень спортивных достижений, насущные задачи спорта (выбор специализации, индивидуальный стиль обучения различным сторонам мастерства, управление тренировочным процессом, отбор в сборные команды, прогнозирование спортивных достижений и др.) обуславливают необходимость изучения и оценки потенции всех систем организма, в том числе и физического развития в их взаимосвязи, а также индивидуальных особенностей и их влияния на спортивные достижения [1]. В этой связи среди множества показателей индивидуальных особенностей организма спортсменов большой интерес представляют антропоморфологические признаки, которые оказывают влияние на проявление силы, скорости, гибкости, выносливости, на адаптацию к различным условиям внешней среды, работоспособность, восстановление и спортивные достижения.

Ключевые слова: морфофункциональные показатели, антропометрия, гребцы на байдарках и каноэ, гребцы-академисты.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MORPHOFUNCTIONAL INDICATORS OF BOAT-RACERS, KAYAK-ROWERS AND CANOEISTS FROM MOZYR OLYMPIC RESERVE SCHOOL

N. E. Pikuza, V. N. Zhdanovich

**Mozyr State Pedagogical University named after I. P. Shamyakin
Gomel State Medical University**

The modern level of sports achievements, vital sports targets (choosing the specialization, individual style of teaching different levels of mastership, managing of the training process, selection into national teams, forecasting of sport achievements, etc.) call forth the necessity of studying and assessing the potency of all the organism systems, including those of the physical development in their interconnection as well as the individual peculiarities and their influence on the sports achievements [1].

Thereupon, the anthropomorphological signs influencing the display of strength, speed, flexibility, stamina, adaptation to different environmental conditions, working capacity, recovery and sport achievements are of great interest among the great number of individual indicators of the sportsmen's organism peculiarities.

Key words: morphofunctional characteristics, anthropometry, canoeists and kayak-rowers, boat-racers.

Введение

В настоящее время тренеры при отборе перспективных гребцов в основном опираются на педагогические критерии, ориентируются на быстроту овладения техникой гребли, учитывают интенсивность прогрессирования спортивных результатов и уровни сформированности специфических физических способностей. Но данные качества, характеристики и способности имеют временный характер и не могут существенно влиять на перспективность гребцов в дальнейшей их спортивной деятельности. На наш взгляд, на начальном этапе спортивного отбора в первую очередь нужно ориентироваться на стабильные (мало изменяемые в ходе развития и в меньшей степени зависящие от тренировочных воздействий) признаки. В большей мере этим требованиям отвечают морфологические характеристики. С измерением тотальных размеров тела в сочетании с визуальной оценкой внешнего вида юного гребца необходимо начать оценку его перспективности в специфической двигательной деятельности.

На данный момент в подготовке спортсменов просматривается стремление к как можно раннему достижению высоких результатов. Спортивная практика убедительно свидетельствует о том, что зачастую такой подход приводит к нарушению принципиальных закономерностей спортивного отбора и многолетнего совершенствования.

Морфологический статус во многом предопределяет его функциональные возможности, которые в конечном счете отражаются на предрасположенности к различным видам деятельности. Поэтому лица с определенными показателями телосложения оказываются больше других приспособленными к высоким достижениям в конкретных видах спорта [2].

Выявление информативных морфологических критериев является первостепенной задачей спортивной антропологии. В результате наблюдений за гребцами установлено, что наиболее стабильными являются показатели длины тела. Морфофункциональные показатели веса и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) обладают несколько меньшей стабильностью в

силу того, что они более подвержены влиянию таких факторов, как тренировка и питание.

К числу первостепенных для научного поиска проблем относится разработка методики оценки физического развития гребцов и стандартов для них [3].

Известно, что антропометрические показатели тела гребца оказывают существенное влияние на формирование индивидуального стиля гребли. Преимущество спортсменов с высокими антропометрическими показателями связано с большей амплитудой движения весла в фазе проводки, а следовательно, с мощностью выполненной работы.

Необходимость выделения морфологических показателей среди других критериев прогнозирования и отбора обусловлена тем, что данные показатели почти не изменяются под воздействием внешней среды [1, 3].

Телосложение — это один из наиболее важных факторов, в значительной мере определяющий успех в гребном спорте. Несоответствие показателей морфологического развития должным характеристикам вынуждает спортсменов этот недостаток компенсировать форсированием работы других систем организма. В условиях соревновательной деятельности, когда организм спортсмена находится в состоянии предельного напряжения всех функциональных систем, такая компенсация вызывает дополнительную трату энергии, что, в свою очередь, приводит к снижению его резервных возможностей. Чем в большей мере индивид соответствует спортивной модели деятельности и чем ниже у него уровень развития факторов, лимитирующих возможность достижения высоких результатов в гребле, тем выше надежность биологической системы и продолжительнее период высокого спортивного долголетия.

Материалы и методы

Наиболее интенсивно в последние годы над разработкой специальных морфологических тестов для оценки строения тела гребцов разных специальностей занимался румынский врач О. Попеску.

Методика оценки физического развития по О. Попеску предусматривает изучение анатомо-морфологического строения тела и его ответственности избранной специализации, то есть

анализируется не вообще физическое развитие данного лица, а его физическое соответствие и развитие конкретно для гребли.

Методика оценки гребцов по антропометрическим показателям заключается в сравнении этих данных с идеальными. Чем меньше эта разница, тем лучше физическое развитие спортсмена.

Гребцов-каноистов оценивают по сумме 7 измерений, остальных гребцов — по сумме 6.

Суммарные показатели О. Попеску разделил на 5 диапазонов физического развития, которые для мужчин-гребцов на байдарках и каноэ выглядят следующим образом [4].

В задачу нашего исследования входило:

1. Уточнить и опробовать методику специальных измерений гребцов.
2. Определить наиболее значимые морфологические признаки для квалифицированных спортсменов, специализирующихся в гребле на

байдарках и каноэ (1 группа) и академической гребле (2 группа).

Было обследовано 54 гребца, являющихся кандидатами в мастера спорта и разрядниками, в возрасте от 14 до 17 лет (таблица 1). При статистической обработке результатов для оценки значимости цифровых данных использовали критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $P < 0,05$. Использовали пакеты программ «Statistica», 6,0 и «Microsoft Office Excel», 2003.

Классические измерения проводились по методике В. В. Бунака (1941), специальные позы гребцов измерялись по методике О. Попеску. Измерения осуществлялись с помощью медицинских весов, сантиметровой ленты, динамометра. Гребцов обследовали до тренировки — с 8 до 11 часов утра.

Таблица 1 — Характеристика испытуемых

Квалификация	Кол-во спортсменов, чел.		Возраст, лет		Стаж занятий греблей, лет	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
КМС	28	10	15,25	16,0	3,8	4,3
1 разряд	4	12	14,75	15,75	3,7	3,9
Итого:	32	22	—	—	—	—

Результаты исследований и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей физического развития гребцов на байдарках и каноэ (таблицы 2, 3) и гребцов-академистов (таблицы 4, 5) по антропометрическим показателям с аналогичными величинами стандартов на территории Республики Беларусь свидетельствует о высоком их уровне. Отбор для занятий греблей осуществлялся по общепринятым критериям: высокий рост, массивность костного аппарата. Массивный

и прочный скелет создает условия для развития и передачи усилий с лопасти весла на опору, обеспечивая большую надежность и жесткость «биомеханической конструкции» [5, 6]. Расчеты данных осуществлялись при помощи уравнений, включающих несколько биометрических параметров. В результате расчетов были определены ошибки для следующих морфофункциональных параметров: массы тела, роста, кистевой динамометрии и жизненной емкости легких.

Таблица 2 — Морфофункциональные показатели юношей-гребцов на байдарках и каноэ школы олимпийского резерва города Мозыря

Возраст	Показатели									
	ЖЕЛ, л	Вес, кг	Рост, см	Окружность грудной клетки, см				Динамометрия		
				вдох	выдох	пауза	размах	правая кисть	левая кисть	становая
14	5,15	65,7	174,5	98,2	87,7	88,7	10,5	36,5	31,5	131,2
15	5,02	69,6	178,6	97,8	86,6	87,8	11,2	41,5	40,4	133,7
16	5,58	76,2	180,2	104,8	94,0	95,2	10,8	48,0	47,2	159,0

Примечание. Различия значимы при $P < 0,05$

Таблица 3 — Морфофункциональные показатели девушек-гребцов на байдарках и каноэ школы олимпийского резерва города Мозыря

Возраст	Показатели									
	ЖЕЛ, л	Вес, кг	Рост, см	Окружность грудной клетки, см				Динамометрия		
				вдох	выдох	пауза	размах	правая кисть	левая кисть	становая
15	4,08	64,2	169,8	93,2	83,4	84,5	9,8	27,6	26,7	79,2
16	4,26	61,8	169,4	92,8	81,0	82,0	11,8	30,0	26,4	93,3

Примечание. Различия значимы при $P < 0,05$

Таблица 4 — Морфофункциональные показатели юношей-академистов школы олимпийского резерва города Мозыря

Возраст	Показатели									
	ЖЕЛ, л	Вес, кг	Рост, см	Окружность грудной клетки, см				Динамометрия		
				вдох	выдох	пауза	размах	правая кисть	левая кисть	становая
15	5,38	78,6	185,2	100,3	88,3	89,7	12,0	51,3	46,7	156,7
16	5,48	79,0	187,9	99,0	88,2	89,3	10,8	48,3	46,0	159,2
17	5,69	79,8	189,4	98,8	87,2	88,4	11,6	48,0	44,8	150,0

Примечание. Различия значимы при $P < 0,05$

Таблица 5 — Морфофункциональные показатели девушек-академисток школы олимпийского резерва города Мозыря

Возраст	Показатели									
	ЖЕЛ, л	Вес, кг	Рост, см	Окружность грудной клетки, см				Динамометрия		
				вдох	выдох	пауза	размах	правая кисть	левая кисть	становая
15	4,22	65,2	175,2	90,2	79,8	81,0	10,4	24,8	24,0	117,0
16	3,58	66,5	171,0	91,0	82,0	83,5	9,0	31,5	27,0	120,0
17	3,73	67,0	175,0	93,0	83,0	84,0	10,0	34,0	32,0	130,0

Примечание. Различия значимы при $P < 0,05$

Анализ роста-весовых параметров выявил следующее. Длина тела у юношей-ребцов на байдарках и каноэ составляет $174,5 \pm 3,1$ см в 14 лет, $178,6 \pm 2,8$ — в 15 и $180,2 \pm 1,9$ — в 16 лет. Длина тела юношей-академистов относительно стабильна и находится в диапазоне $185,2 \pm 2,1$ см в 15 лет, $187,9 \pm 0,9$ см — в 16 и $189,4 \pm 1,7$ см в 17 лет. Длина тела у девушек-ребцов на байдарках и каноэ относительно стабильна и составляет $169,8 \pm 0,8$ см в 15 лет и $169,4 \pm 1,2$ — в 16 лет. У девушек-академисток отмечается стабилизация показателя длины тела и достоверный прирост в 15 лет. Длина тела девушек-академисток в диапазоне $175,2 \pm 0,9$ см в 15 лет, $171 \pm 1,4$ см — в 16, $175 \pm 1,1$ см — в 17 лет.

Анализ массы тела ребцов-академистов обоего пола выявил стабилизацию этого показателя у юношей во всех возрастных группах в диапазоне $79,2 \pm 6,0$ см, что можно объяснить наличием большого процента юношей с акселерированным типом развития. У девушек стабилизация массы тела отмечается в 15–16 лет и ее увеличение в 17 лет. Анализ массы тела у юношей-ребцов на байдарках и каноэ выявил увеличение показателя в 16 лет, а у девушек происходит снижение массы тела в 16 лет. У девушек-ребцов на байдарках и каноэ масса тела в 15 лет равна $64,2 \pm 2,4$ кг, а в 16 лет — $61,8 \pm 1,8$ кг. Масса тела у девушек-академисток в 15 лет равна $65,2 \pm 6,7$ кг, в 16 лет — $66,5 \pm 6,9$, а в 17 лет — $67,0 \pm 1$.

Динамику веса тела в возрастных группах можно рассматривать как линейное увеличение с возрастом и ростом уровня спортивной подготовленности. При этом следует отметить, что программы учебно-тренировочных занятий не акцен-

тировались на анаболические нагрузки, т. е. не ставилась задача чрезмерного увеличения общей мышечной массы общесиловыми средствами и атлетической гимнастикой до 16–17 лет.

При исследовании функционального состояния кистевой динамометрии видно, что показатели левой кисти меньше, чем правой. Такие результаты кистевой динамометрии могут свидетельствовать о высоком развитии кистевой мускулатуры у ребцов, особенно правой кисти. Наибольший прирост абсолютной и относительной становой и кистевой силы наблюдался в возрасте 15 лет у юношей-академистов: $51,3 \pm 4,5$ правой и $46,7 \pm 3,9$ левой кисти и в 16 лет у юношей-ребцов на байдарках и каноэ: $36,5 \pm 2,8$ правой кисти и $31,5$ левой. У девушек-академисток прирост абсолютной и относительной становой и кистевой силы наблюдался в возрасте 17 лет: $34,0 \pm 4,7$ правой и $32,0 \pm 2,3$ левой кисти, а у девушек-ребцов на байдарках и каноэ — в 16 лет: $30 \pm 1,9$ правой кисти и $26,4 \pm 2,1$ левой [7].

При исследовании функционального состояния внешнего дыхания и изменений его под влиянием тренировки определяется жизненная емкость легких. Ее величина является важным показателем функциональных возможностей внешнего дыхания, поэтому, чем больше ЖЕЛ, тем больше возможностей у спортсменов для увеличения вентиляции легких при физических нагрузках. По результатам исследования видно, что наибольшие показатели ЖЕЛ наблюдаются у юношей в возрасте 16–17 лет [8].

В ходе исследования отчетливо прослежены возрастно-половые особенности адаптации

юных спортсменов, связанные с темпами ростового и биологического развития. Юные спортсмены одной возрастной группы характеризуются различными морфофункциональными показателями. Отчетливо прослежены возраст-половые особенности повышения с возрастом работоспособности.

Обобщив полученные результаты исследований, мы получили следующие диморфические различия в средних величинах основных морфофункциональных показателей. По сравнению с гребцами мужского пола у спортсменок длина тела меньше на 8–9 см, масса тела на 5–14 кг, ЖЕЛ на 0,9–1,4 л.

По сравнению с гребцами-академистами у девушек-академисток длина тела меньше на 13,8 см, масса тела — на 13 кг, ЖЕЛ — на 1,67 л.

Хотя с возрастом рост тренированности, функциональные возможности женского организма значительно расширяются и по некоторым показателям приближаются к таковым у мужчин, все же спортсменки не достигают свойственных последним адаптационных возможностей и проявлений спортивных результатов.

Заключение

Результаты исследований отражают закономерности роста и развития организма спортсменов в условиях тренировки и характе-

ризуются положительной динамикой с более высокими показателями морфофункционального совершенствования у спортсменов по сравнению со спортсменками.

Классические антропометрические измерения (рост, вес, обхват грудной клетки) являются важными показателями при отборе гребцов.

Морфологические показатели могут быть рекомендованы для использования при отборе юношей и девушек для занятий тем или иным видом гребли.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозов, А. Н. Методические рекомендации по оценке физического развития спортсменов-гребцов / А. Н. Морозов. — Киев, 1985. — С. 3–22.
2. Туманян, Г. С. Телосложение и спорт / Г. С. Туманян, Э. Г. Мартисов. — М.: ФиС, 1976. — С. 5–8.
3. Характеристика некоторых морфологических показателей в гребле на байдарках и каноэ / В. Ю. Давыдов [и др.] // Гребной спорт. — 1979. — С. 29–33.
4. Давыдов, В. Ю. Морфологические критерии отбора в академическую греблю юношей и девушек 13–18 лет / В. Ю. Давыдов, Э. Г. Мартисов // Гребной спорт. — 1985. — С. 43.
5. Самсонов, Е. Б. Влияние росто-весовых показателей спортсмена на результаты в академической гребле / Е. Б. Самсонов // Гребной спорт. — 1979. — С. 35–38.
6. Нормативные таблицы оценки физического развития различных возрастных групп населения Беларуси / под ред. Л. Н. Тетяко. — Минск, 1998. — 37 с.
7. Силаев, А. П. Сравнительная характеристика модельных показателей гребцов на байдарках и каноэ / А. П. Силаев, Ю. А. Дольник // ТиПФК. — 1979. — № 4. — С. 9.
8. Правов, И. В. Возрастные изменения двигательной деятельности / И. В. Правов. — Л.: Наука, 1975. — 408 с.

Поступила 06.10.2011

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 61:546.57(091)”2”

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА В МЕДИЦИНЕ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Р. И. Довнар, С. М. Смотровин

Гродненский государственный медицинский университет

В обзоре литературы излагаются основные этапы использования серебра в медицине со времен древнейших цивилизаций до наших дней. Описываются наиболее значимые его физико-химические свойства, приводятся данные о содержании серебра в тканях человеческого тела и земной коре, раскрывается современное представление о механизме его антимикробного действия. Анализируются причины развития и виды токсических реакций, вызываемых серебром и его соединениями у человека. Приводятся данные об опасности чрезмерного или неконтролируемого применения серебра в медицине. Подчеркиваются возможные перспективы более широкого медицинского применения серебра и его соединений в связи с развитием нанотехнологий.

Ключевые слова: серебро, соединения серебра, медицина.

APPLICATION OF SILVER IN MEDICINE: HISTORICAL ASPECTS AND MODERN VIEW ON THE PROBLEM

R. I. Dovnar, S. M. Smotrin

Grodno State Medical University

The literature review expounds the basic stages of the application of silver in medicine since the times of ancient civilizations up to date. Its most significant physicochemical properties have been described, the data on silver content in tissues of human body and Earth crust have been given, the modern view about the mechanism of the silver antimicrobial effect has been disclosed. The causes and types of the toxic reactions which are provoked by silver and its compounds in human have been analysed. The data on the danger of the excessive or uncontrolled silver application in medicine are given. The possible perspectives of the wider medical application of silver and its compounds are underlined in connection with the development of nanotechnologies.

Key words: silver, silver compounds, medicine.

Одним из металлов, который наиболее интенсивно используется человечеством со времен древнейших цивилизаций (3000 г. до н.э.), является серебро [1].

Оно представляет собой белый, блестящий металлический элемент, занимающий 47-е место в таблице Д. И. Менделеева, с символом Ag, означающим *argentum* (с лат. серебро) [2]. Чистое серебро — идеально ковкий и пластичный металл, имеющий наивысшую тепло- и электропроводимость по сравнению с любым другим металлом и наименьшее контактное сопротивление [2]. Серебро устойчиво к действию воды и кислорода, но на воздухе взаимодействует с соединениями серы с образованием черного сульфидного слоя [1]. Этот металл растворим в серной и азотной кислотах [1].

Содержание серебра в земной коре составляет $0,07 \times 10^{-4} \%$ [1, 3]. Ежедневно человек поглощает с пищей 0,0014–0,08 мг серебра [1]. Незначительное его количество содержится в мышечной ткани ($0,009\text{--}0,28 \times 10^{-4} \%$, в костной ($0,01\text{--}0,44 \times 10^{-4} \%$, в крови $< 0,003$ мг/л. Наиболее богаты серебром мозг, железы внутренней секреции, печень, почки и кости скелета [4]. У лиц, подверженных воздействию серебра в течение длительного времени, его концентрация оказывается значительно выше [3].

Серебро нашло самое широкое практическое применение. Серебряные сосуды использовались в древние времена для хранения воды и вина [1]. В настоящее время основные области его использования включают изготовление ювелирных изделий (серебро является самым дешевым из всех драгоценных металлов), оно применяется в электротехнической промышленности, фотографии, производстве посуды, монет, зеркал и взрывчатых веществ, а также в медицине [1].

Использование серебра в медицине основывается, прежде всего, на его дезинфицирующих свойствах. Серебряный порошок, как полагал Гиппократ — отец современной медицины, обладает излечивающими свойствами, он рекомендовался для лечения трофических язв. Александр Македонский (335 г. до н.э.) хранил и пил воду из серебряных сосудов во время своих многочисленных походов [5]. Серебро использовалось для очистки и хранения

воды на борту космической станции «Мир» и космических кораблей НАСА [5].

Однако в медицинскую практику вошли именно соединения серебра. Из них одним из первых был применен нитрат серебра. Первоначально он использовался в твердой (цельной) форме, известной под названием «ляпис», или «адский камень». Первое упоминание о его применении относится к XV в. и связано с именем монаха Басилия Валентинэ [6]. Уже в 1617 г. Вудалл в своем труде «The Surgions mate» рекомендует хирургам обязательно иметь ляпис [6]. В XVII–XVIII вв. из-за своего прижигающего действия он считался эффективным средством в лечении бородавок, кондилом, хронических ран, язв, свищей и даже твердого шанкра [6]. В XIX в. наряду с вышеописанным ляпис получил распространение для прижигания чрезмерных грануляций в ранах и лечения ожогов [7].

В начале XIX в. в медицине постепенно начинают использоваться растворы нитрата серебра. Так, Раств в 1830 г. применил смесь, состоящую из 3,4 % раствора нитрата серебра и льняного масла, для обработки гипертрофических грануляций. Купер для этих же целей использовал 8,4 % раствор нитрата серебра [6]. Норс предложил 4,6 % раствор нитрата серебра для обработки раны при подготовке к пересадке кожи [6]. В 1884 г. немецкий акушер Карл Креде представил 2 % нитрат серебра в качестве глазных капель для предотвращения гонококковой бленнореи новорожденных, что позволило уменьшить ее частоту с 13,6 до 0,5 % [5]. Это сообщение подтолкнуло врачей, особенно хирургов, к поиску новых показаний для применения раствора нитрата серебра. Одним из них явилось использование соединений серебра для лечения ран и раневой инфекции. Проводимые исследования, давшие положительные результаты, привели к тому, что соединения серебра стали одним из главных средств для лечения и профилактики раневой инфекции в Первую мировую войну до изобретения антибиотиков [6].

В первые десятилетия XX в. в медицинской практике стала применяться серебряная фольга. Она получила распространение при лечении ожогов и ран, в том числе ран с пересаженной кожей [6]. Серебряная фольга уменьша-

ла боль, обладала бактерицидными свойствами, стимулировала рост грануляционной ткани.

В связи с появлением в 1941 г. первого антибиотика — пенициллина интерес к серебру как противомикробному препарату исчез почти на 40 лет [6, 8]. Однако появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, таких как, например, *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* обусловило поиск новых антибактериальных препаратов. Им оказался нитрат серебра.

В 1965 г. Моер, проведя эксперименты *in vivo* и *in vitro*, установил, что 0,5 % концентрация раствора нитрата серебра является той минимальной концентрацией, при которой еще наблюдается антибактериальное действие в отношении золотистого и гемолитического стафилококка, синегнойной и кишечной палочки, стрептококков. При этом отсутствует токсический эффект на растущие эпидермальные клетки [9].

Вместе с тем использование нитрата серебра в комбустиологии показало, что этот препарат обладает рядом недостатков, таких как метгемоглобинемия и необходимость частого смачивания. Это вынудило Бутчера с соавт. искать возможную альтернативу среди других солей серебра. Ими оказались лактат серебра (содержит 0,43 % ионов серебра) и ацетат серебра (0,35 % ионов серебра) на основе гидрофильной мази. При их применении уменьшалось образование темных пятен на одежде, стенах, постельном белье при воздействии света по сравнению с нитратом серебра [10].

В 1968 г. Фокс представил сульфадиазин серебра [8], который является одним из наиболее успешных серебросодержащих антимикробных препаратов. Он обладает широким спектром антибактериальной активности. Сульфадиазин серебра изготавливался из нитрата серебра и сульфадиазина натрия путем замещения в последнем атома водорода атомом серебра. Было установлено, что для гибели бактерий и грибов необходима, по крайней мере, 1 % его мазь. Однако утверждалось, что в лечении вирусной инфекции, как например, простой герпес, остроконечная кондилома, ветряная оспа, опоясывающий герпес эффективна мазь с концентрацией менее 1 % [5]. Вместе с тем биологических данных, подтверждающих это положение, не было представлено [5]. По мнению Фокса, сульфадиазин не является антибактериальным препаратом, однако проявляет специфический синергический эффект в комбинации с серебром. Антимикробный эффект сульфадиазина серебра объяснялся относительно сильным связыванием сульфадиазина с ДНК. Эта связь отличается от аналогичных связей нитрата серебра или других солей серебра [8].

Эффективность сульфадиазина серебра проявляется благодаря длительной продолжитель-

ной реакции с сывороткой или другими жидкостями человеческого тела, содержащими натрия хлорид, приводя к медленному и длительному высвобождению ионов серебра в рану. Вследствие этого относительно малое количество сульфадиазина может обладать значительной активностью [4]. Для оценки возможного всасывания серебра были проведены исследования с радиоактивным сульфадиазином серебра. У экспериментальных животных наличие серебра было продемонстрировано только в коже и отсутствовало в крови и в других органах [5].

Следует подчеркнуть, что местно применяемая мазь сульфадиазина серебра была стандартом антибактериального лечения обширных ожогов и широко применяется в их лечении в настоящее время [5].

В течение последних лет были предложены различные серебросодержащие повязки для лечения ран (*silverlon*, *silvasorb*, *contreet-H*, *arglaes*, *aquacel-Ag* и другие). Их появление объясняется достаточно просто: серебро более практично применять на повязке, чем при использовании отдельно в виде раствора, соли, цельного вещества [11]. К примеру, раствор нитрата серебра имеет высокую концентрацию ионов серебра, однако отсутствие остаточной активности требует его очень частого применения — до 12 раз в сутки. В то же время мазь сульфадиазина серебра, имея лучшую остаточную активность, должна применяться только 2 раза в сутки [12]. В качестве «основы» для серебросодержащих перевязочных материалов используют полимерный материал, гидроколлоидные, угольные повязки, пленки, гидроволокна и другие [13].

Механизм действие серебра на микроорганизмы тщательно изучается, но полностью не раскрыт. В настоящее время общепризнанно, что серебро является противомикробным средством с широким спектром действия, включающим воздействие не только на бактерии, как например, метициллин-устойчивый золотистый стафилококк или ванкомицин-устойчивые энтерококки, но и грибы [14].

Чистое металлическое серебро инертно и не реагирует с тканями человека или микроорганизмами до ионизации. Для проявления антибактериального действия, согласно литературным данным, оно должно быть ионизировано, то есть биоактивной формой серебра является его ион [15]. Поэтому, например, противомикробная эффективность серебросодержащего перевязочного материала будет определяться количеством серебра, способного к растворению, а не общим количеством серебра в повязке [16].

Ион серебра является химически активным, легко связываясь с отрицательно заряженными белками, РНК, ДНК, ионами хлора и т. д. Именно это свойство лежит в основе ан-

тибактериального механизма действия. В то же время, именно оно может усложнять доставку ионов серебра к раневой поверхности в связи с легким связыванием данных ионов с белками раневого отделяемого [13].

Биодоступность ионов серебра зависит от способа доставки, ионизации, растворимости [12] и концентрации биологических лигандов, с которыми оно связывается, такими как белки или ионы галогенов (Cl⁻). Например, хлорид серебра высвобождает ~ 1,3 ppm (частей на миллион) ионов серебра из-за его слабой растворимости в воде, в то время как нанокристаллическое серебро с размерами частичек < 20 нм высвобождает 70–100 ppm ионов серебра в течение нескольких часов [12].

Как полагает ряд ученых [17], один из механизмов антимикробного действия серебра реализуется через формирование водорастворимых и биоактивных анионных комплексов последнего (AgCl₂⁻). Для их образования необходимо наличие большей концентрации галогенов, чем ионов серебра [17]. Биоактивность комплексов серебра повышает токсическое воздействие как на чувствительные, так и устойчивые штаммы бактерий.

Антибактериальное действие серебра объясняется:

1) его воздействием на дыхательные ферменты и компоненты системы микробного транспорта электронов вследствие взаимодействия с тиоловыми группами [18];

2) взаимодействием с основаниями ДНК, что приводит к ингибированию репликации последней и, соответственно, нарушению ряда ее функций [5].

Высказано предположение, что летальная концентрация ионов серебра в клетке эквивалентна количеству имеющихся бактериальных клеточных ферментов [10]. Это подтверждалось тем, что чувствительные к серебру бактерии имеют способность поглощать и концентрировать в себе его ионы [10]. Скорость антимикробного действия является практически мгновенной, как только серебро достигнет микроорганизма. Считается, что концентрация 10⁵–10⁷ ионов серебра на бактериальную клетку является летальной [10].

Следует подчеркнуть, что в литературных источниках имеется описание случаев появления устойчивых к серебру штаммов бактерий, главным образом, в ожоговых отделениях, где нитрат и сульфадиазин серебра применяются для местного лечения [19]. Существует две формы устойчивости микроорганизмов: 1) серебро связывается с клеткой в форме внутриклеточного комплекса, 2) серебро выводится из микроорганизма посредством клеточной системы выведения [20]. В лабораторных условиях было продемонстрировано, что устойчи-

вость к серебру развивается при применении его в низких концентрациях [10]. Бактерицидные концентрации серебра не вызывают развитие устойчивости [21].

Мы не нашли литературные источники, в которых встречались бы описания выделенных штаммов с перекрестной чувствительностью к серебру и антибиотикам [22].

Изучение антимикробного эффекта серебра проводится наряду с рассмотрением вопросов его токсичности.

Как и большинство тяжелых металлов, серебро очень медленно выводится из организма и при постоянном поступлении накапливается [23].

Еще в 1965 г. Моер показал, что концентрация раствора нитрата серебра, превышающая 1 %, является токсичной по отношению к тканям [9].

В настоящее время имеются исследования, свидетельствующие о том, что при применении серебра в лечении ран оно попадает в системный кровоток и затем выводится [3]. Поглощение серебра увеличивается вследствие воспаления и клеточной пролиферации [5]. Однако сообщений о накоплении серебра в какой-либо ткани организма после его местного применения не обнаружено. В то же время в литературных источниках имеется описание транзиторной острой лейкопении при лечении пациентов с ожогами сульфадиазином серебра [24]. Она обычно появляется на 2–3 сутки от начала лечения и спонтанно исчезает после его прекращения. Считается, что данное осложнение обусловлено цитотоксическим эффектом сульфадиазина серебра на клетки костного мозга [25].

Вследствие длительного применения внутрь серебра либо его соединений может развиваться необратимая серо-голубая пигментация кожи и (или) глаз — аргирия или аргироз из-за отложения серебра в мальпигиевом слое кожи и подкожно-жировой клетчатке, которая, хотя и является серьезным косметическим недостатком, угрозы для жизни не представляет [5]. Вследствие воздействия света растворимое серебро в коже восстанавливается до непосредственно металлического серебра, которое не растворяется ни одним из физиологических механизмов. Поэтому эффективного лечения аргирии нет, она не устраняется даже дермобразией [26]. Следует подчеркнуть, что описание данного осложнения при местном применении соединений серебра в литературных источниках не встречается [20]. По данным Агентства по охране окружающей среды США (USEPA), аргироз вызывается накоплением в организме в среднем 1 грамма серебра [23].

При длительном применении внутрь солей серебра развивается жировая дегенерация печени, почек, изменения клеток крови. В то же время серебро в любой форме не является ток-

сичным по отношению к сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной системам и не обладает канцерогенным эффектом [27].

Разовая доза 6,35 г чистого серебра, по данным ВОЗ, является смертельной [23].

В настоящее время в мире вновь происходит интенсивное изучение эффективности ионов серебра в качестве антимикробных средств [28]. Новые перспективы для медицинского использования серебра открываются в связи с получением его наиболее уникальной формы — наночастицы (серебряной наночастицы), которая по своим физическим и химическим свойствам отличается как от цельного серебра, так и от его солей [29]. Это связано с наличием в наночастицах серебра значительно большего количества атомов серебра, находящихся в непосредственном контакте с окружающим раствором вследствие очень малых размеров наночастиц [29].

Наночастицы серебра различаются не только по своей структуре (сферы, палочки, кубы, проволоки, многогранники и т. д.), но и по методу получения, например, искровым разрядом, электрохимическим восстановлением, криохимическим синтезом и рядом других [30]. В соответствии с этим наночастицы серебра могут несколько отличаться друг от друга по ряду свойств. Некоторые серебряные наночастицы покрываются, а другие гибридируются (соединяются) с другими материалами для формирования нанокompозитов [30].

Главным направлением в исследовании нанопроductов серебра является его антимикробная активность и токсичность на организм человека. Вместе с тем, данные литературных источников об этом ограничены.

Таким образом, антимикробный эффект серебра и его соединений очевиден. Однако применение серебра в сублетальных для микроорганизмов концентрациях может приводить к развитию бактериальной устойчивости, как это произошло на примере ряда антибиотиков. Одновременно, несмотря на наличие выраженного антимикробного действия, серебро и его соединения не безвредны для организма. Их неконтролируемое использование в больших дозах может приводить к развитию токсических реакций, проявления некоторых из которых остаются у человека на всю оставшуюся жизнь.

Тем не менее, в настоящее время в медицине продолжается поиск наиболее эффективных способов применения серебра, прежде всего для быстрого и эффективного заживления как острых, так и хронических ран. Вместе с тем при местном применении серебра исследователи сталкиваются с рядом проблем, таких как низкий уровень высвобождения серебра, ограниченное число высвобождаемых ионов, отсутствие глубокого их проникновения в ткани и

быстрое поглощение, наличие побочных продуктов в ране: нитратных оснований (при применении раствора нитрата серебра) или мази (при применении сульфадиазина серебра), которые отрицательно воздействуют на течение раневого процесса. В таком случае возможным вариантом местного применения серебра может стать использование серебряных наночастиц на основе развития нанотехнологий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Серебро в медицине / Е. М. Блажитко [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2004. — 256 с.
2. Seiler, H. G. Handbook on toxicity of inorganic compounds / H. G. Seiler, H. Sigel, A. Sigel. — New York: Marcel Dekker, 1987. — 1024 p.
3. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients / A. T. Wan [et al.] // *Clinical chemistry*. — 1991. — Vol. 37, № 10. — P. 1683–1687.
4. Fox, C.L. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections / C.L. Fox, S.M. Modak // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. — 1974. — Vol. 5, № 6. — P. 582–588.
5. Melaiye, A. Silver and its application as an antimicrobial agent / A. Melaiye, W. J. Youngs // *Expert opinion on therapeutic patents*. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 125–130.
6. Klasein, H. J. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses / H. J. Klasein // *Burns*. — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 117–130.
7. Dousset, J. C. Histoire des medicaments / J. C. Dousset. — Paris: Payot, 1985. — 407 p.
8. Klasein, H. J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver / H. J. Klasein // *Burns*. — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 131–138.
9. Treatment of large human burns with 0.5 % silver nitrate solution / C. A. Moyer [et al.] // *Archives of surgery*. — 1965. — Vol. 90, № 6. — P. 812–867.
10. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature / B. S. Atiyeh [et al.] // *Burns*. — 2007. — Vol. 33, № 2. — P. 139–148.
11. Lansdown, A. B. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds / A. B. Lansdown, B. Sampson, A. Rowe // *Journal of anatomy*. — 1999. — Vol. 195, № 3. — P. 375–386.
12. Burrell, R. E. A scientific perspective on the use of topical silver preparations / R. E. Burrell // *Ostomy wound management*. — 2003. — Vol. 49, № 5. — P. 19–24.
13. Mooney, E. K. Silver dressings / E. K. Mooney, C. Lippitt, J. Friedman // *Plastic and reconstructive surgery*. — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 666–669.
14. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat(TM)), chlorhexidine acetate 0.5 % (Bactigrass(TM)), and silver sulfadiazine 1 % (Silverdin(R)) for topical antibacterial effect in *Pseudomonas aeruginosa*-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats / E. Ulkur [et al.] // *Journal of burn care and research*. — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 430–433.
15. Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient / M. Trop [et al.] // *Journal of trauma-injury infection and critical care*. — 2006. — Vol. 60, № 3. — P. 648–652.
16. Taylor, P. L. Impact of heat on nanocrystalline silver dressings. Part I. Chemical and biological properties / P. L. Taylor, A. L. Ussher, R. E. Burrell // *Biomaterials*. — 2005. — Vol. 26, № 35. — P. 7221–7229.
17. Gupta, A. Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli* / A. Gupta, M. Maynes, S. Silver // *Applied and environmental microbiology*. — 1998. — Vol. 64, № 12. — P. 5042–5045.
18. Lansdown, A. B. Silver 2: toxicity in mammals and how its products aid wound repair / A. B. Lansdown // *Journal of wound care*. — 2002. — Vol. 11, № 5. — P. 173–177.
19. Ballard, K. Avance: silver hydropolymer dressing for critically colonized wounds / K. Ballard, F. McGregor // *British journal of nursing*. — 2002. — Vol. 11, № 3. — P. 206–211.
20. Dunn, K. The role of Acticoat TM with nanocrystalline silver in the management of burns / K. Dunn, V. Edwards-Jones // *Burns*. — 2004. — Vol. 30. — P. 1–9.
21. Hendry, A. T. Silver-resistant Enterobacteriaceae from hospital patients / A. T. Hendry, I. O. Stewart // *Canadian journal of microbiology*. — 1979. — Vol. 25, № 8. — P. 915–921.

22. *Maple, P. A.* Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid nitrofrinazole, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillinresistant *Staphylococcus aureus* / P. A. Maple, J. M. Hamilton-Miller, W. Brumfitt // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. — 1992. — Vol. 29, № 6. — P. 661–668.
23. Серебро — польза и вред / Э. Г. Акопова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2007. — № 1–2. — С. 8–11.
24. *Fuller, F. W.* Leukopenia in non-septic burn patients receiving topical 1 % silver sulphadiazine cream therapy: a survey / F. W. Fuller, P. E. Engler // *Journal of burn care and research*. — 1988. — Vol. 9, № 6. — P. 606–609.
25. *Gamelli, R. L.* Bone marrow toxicity by silver sulphadiazine / R. L. Gamelli, T. P. Paxton, M. O'Reilly // *Surgery, gynecology and obstetrics*. — 1993. — Vol. 177, № 2. — P. 115–120.
26. *Greene, R. M.* Argyria / R. M. Greene, W. P. Su // *American family physician*. — 1987. — Vol. 36, № 6. — P. 151–154.
27. *Drake, P. L.* Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review / P. L. Drake, K. J. Hazelwood // *The annals of occupational hygiene*. — 2005. — Vol. 49, № 7. — P. 575–585.
28. *McCubbin, P.* An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver-containing dressings / P. McCubbin, S. Thomas // *Journal of wound care*. — 2003. — Vol. 12, № 8. — P. 305–308.
29. Array-based nano-amplification technique was applied in detection of hepatitis E virus / H. H. Liu [et al.] // *Journal of biochemistry and molecular biology*. — 2006. — Vol. 39, № 3. — P. 247–252.
30. *Chen, X.* Nanosilver: a nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // *Toxicology letters*. — 2008. — Vol. 176, № 1. — P. 1–12.

Поступила 17.06.2011

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.
2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.
3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.
4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.
5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).
6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».
7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.
8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.
9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.
10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.
11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.
12. 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.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.

